@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

ویرایش ۱۹

هماتولوژی

اصول طب داخلی هاریسون

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

از پزشکان عمومی، دانشجویان پزشکی و دانشجویان مقطع دکترای رشته‌های علوم پایه برای ترجمه و ویرایش دعوت به همکاری می‌شود.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

ویرایش ۱۹
۲۰۱۵

هماتولوژی

اصول طب داخلی هاریسون

تألیف

دنیس کاسپر
استفان هوسر
لاری جمسون
آنتونی فوسی
دن لونگو
جوزف لوسکالزو

ترجمه

دکتر محمدحسین عصاره

با همکاری

دکتر سالومه سادات صالحی

ویراستار

دکتر عاصفه عباس‌زاده
متخصص عفونی
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

زیرنظر

دکتر بابک بهار
فوق تخصص خون و انکولوژی
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کتاب ارجمند

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

کتاب ارجمند

دنیس کاسپر، استفان هوسر، لاری جمسون
آنتونی فوسی، دن لونگو، جوزف لوسکالزو

هماتولوژی

ترجمه: دکتر محمدحسین عصاره
ویراستار: دکتر عاصفه عباس‌زاده
زیرنظر: دکتر بابک بهار
فروست: ۱۰۰۱
ناشر: کتاب ارجمند
(با همکاری انتشارات ارجمند)
صفحه‌آرا و طراح داخل متن: فاطمه نویدی
مدیر هنری: احسان ارجمند
سرپرست تولید: محبوبه بازعلی‌پور
ناظر چاپ: سعید خانکشلو
چاپ: غزال، صحافی: افشین
چاپ اول، آبان ۱۳۹۴، ۱۱۰۰ نسخه
شابک: ۰-۴۵۵-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸

www.arjmandpub.com

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

عنوان و نام پدیدآور: هماتولوژی / تألیف دنیس کاسپر... [و دیگران]؛ ترجمه محمدحسین عصاره، با همکاری سالوه سادات صالحی؛ ویراستار عاصفه عباس‌زاده؛ زیرنظر بابک بهار.
مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند، ارجمند، ۱۳۹۴.
مشخصات ظاهری: ۳۶۰ ص، وزیری.
شابک: ۰-۴۵۵-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸
وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا
یادداشت: عنوان اصلی: تألیف دنیس کاسپر، استفان هوسر، لاری جمسون، آنتونی فوسی، دن لونگو، جوزف لوسکالزو.؛ کتاب حاضر ترجمهٔ بخش‌هایی از کتاب Harrison's Principles of internal medicine 19th edition, c2015. است.
یادداشت: عنوان دیگر: بیماری‌های هماتولوژی.
موضوع: خون‌شناسی.؛ خون -- بیماری‌ها.
شناسه افزوده: کاسپر، دنیس ال.؛ Kasper, Dennis L.؛ عصاره، محمدحسین، ۱۳۶۳ -، مترجم.؛ صالحی، سالومه‌سادات، ۱۳۶۱ -، مترجم.؛ عباس‌زاده، عاصفه، ۱۳۶۰ -؛ بهار، بابک.؛ هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰ - ۱۹۷۸ م. اصول طب داخلی هاریسون.؛ راسل لافایت، ۱۸۸۱ - ۱۹۶۵ م.
رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۴ ۸ه / RB ۴۵
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۱۵
شماره کتابشناسی ملی: ۳۹۷۳۲۰۸

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۸۹۸۲۰۴۰
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۳۸۴۴۱۰۱۶-۰۵۱
شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۳۳۳۳۲۸۷۶-۰۱۳
شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن: ۳۲۲۲۷۷۶۴-۰۱۱
شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن: ۸۰۲۰۰۹۰-۰۹۱۱
شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۳۷۲۸۴۸۳۸-۰۸۳

بها: ۲۹۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شمارهٔ ۵۹۹ ۵۹۹ ۰۰۰ ۰۰۰ ۱ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید:
ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک
ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک
ارسال ایمیل: دریافت خبرنامهٔ الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

فهرست مطالب

بخش دهم تغییرات خونی ۱۱

۷۷ کم‌خونی و پلی‌سیتمی ۱۲

خونسازی و اساس فیزیولوژیک تولید گویچه‌های قرمز ۱۲

کم‌خونی ۱۴

پلی‌سیتمی ۲۵

۷۸ خونریزی و ترومبوز ۲۷

مراحل هموستاز عادی ۲۸

مکانیسم‌های ضدترومبوز ۳۰

۷۹ بزرگی گره‌های لنفاوی و طحال ۴۱

لنفادنوپاتی ۴۱

بزرگی طحال (اسپلنومگالی) ۴۶

۸۰ اختلالات گرانولوسیت‌ها و منوسیت‌ها ۵۳

نوتروفیل‌ها ۵۴

فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای ۶۸

ائوزینوفیل‌ها ۷۰

سندرم افزایش ایمونوگلبولین E- عفونت عودکننده ۷۲

تشخیص آزمایشگاهی و درمان ۷۲

۸۱e اطلس هماتولوژی و آنالیز نمونه خون محیطی ۷۴

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

بخش دوم اختلالات خونسازی ۷۵

۱۲۶ کم‌خونی فقر آهن و سایر موارد کم‌خونی ناشی از کاهش تولید ۷۶
متابولیسم آهن ۷۶
کم‌خونی فقر آهن ۷۹
سایر کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز ۸۵
۱۲۷ اختلالات هموگلوبین ۸۹
ویژگی‌های هموگلوبین‌های انسانی ۸۹
طبقه‌بندی اختلالات هموگلوبین ۹۲
شناسایی و تعیین ویژگی‌های اختلالات هموگلوبین ـ روش‌های عمومی ۹۴
هموگلوبین‌های با ساختمان ناهنجار ۹۴
سندرم‌های تالاسمی ۱۰۲
انواع ساختمانی تالاسمی‌ها ۱۰۵
روش‌های درمانی آزمایشی ۱۰۷
بحران آپلاستیک و هیپوپلاستیک در بیماران مبتلا به اختلالات هموگلوبین ۱۰۷
۱۲۸ کم‌خونی مگالوبلاستیک ۱۰۸
کوبالامین ۱۰۸
فولات ۱۰۹
اساس زیست شیمیایی کم‌خونی مگالوبلاستیک ۱۱۱
مشخصات بالینی ۱۱۳
یافته‌های خون‌شناسی ۱۱۵
علل کمبود کوبالامین ۱۱۶
علل کمبود فولات ۱۲۰
تشخیص کمبود فولات و کوبالامین ۱۲۲
کم‌خونی مگالوبلاستیک بدون ارتباط با کمبود کوبالامین یا فولات یا
تغییر متابولیسم ۱۲۶
۱۲۹ کم‌خونی‌های همولیتیک و کم‌خونی در اثر خونریزی حاد ۱۲۶
کم‌خونی‌های همولیتیک ۱۲۷
پاتوفیزیولوژی عمومی ۱۲۸
کم‌خونی به علت خونریزی حاد ۱۵۱

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

۱۳۰ سندرم‌های نارسایی مغز استخوان شامل آنمی آپلاستیک و میلودیسپلازی ۱۵۲
کم‌خونی آپلاستیک ۱۵۲
آپلازی خالص گویچهٔ قرمز ۱۶۳
میلودیسپلازی ۱۶۵
کم‌خونی‌های میلوفتیزیک ۱۷۱
۱۳۱ پلی‌سیتمی حقیقی و سایر بیماری‌های میلوپرولیفراتیو ۱۷۲
پلی‌سیتمی حقیقی ۱۷۲
میلوفیبروز اولیه ۱۷۷
ترومبوسیتوز اساسی ۱۸۰
۱۳۲ لوسمی میلوئید حاد ۱۸۴
۱۳۳ لوسمی میلوئید مزمن ۲۰۱
۱۳۴ بدخیمی‌های سلول‌های لنفوئیدی ۲۱۶
بیولوژی بدخیمی‌های لنفوئیدی: مفاهیم طبقه‌بندی بدخیمی‌های
لنفوئیدی توسط WHO ۲۱۶
نکات کلی مربوط به بدخیمی‌های لنفوئیدی ۲۱۷
ویژگی‌های بالینی، درمانی و پیش‌آگهی بدخیمی‌های لنفوئیدی خاص ۲۲۶
بدخیمی‌های مربوط به پیش‌ساز سلول T ۲۳۷
اختلالات مشابه لنفوم ۲۴۳
۱۳۶ اختلالات مربوط به پلاسما سل‌ها ۲۴۴
میلوم مولتیپل ۲۴۷
ماکروگلبولینمی والدنشتروم ۲۵۷
سندرم POEMS ۲۵۹
بیماری‌های زنجیرهٔ سنگین ۲۵۹
۱۳۷ آمیلوئیدوز ۲۶۱
اصول کلی ۲۶۱
۱۳۸e بیولوژی انتقال خون و درمان به‌وسیله انتقال خون ۲۷۱
آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های گروه‌های خونی ۲۷۱
۱۳۹e پیوند سلول خونساز ۲۷۲

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

بخش سوم اختلالات هموستاز ۲۷۳

۱۴۰ اختلالات پلاکت‌ها و دیوارهٔ رگ ۲۷۴
پلاکت ۲۷۴
دیوارهٔ رگ ۲۷۴
اختلالات پلاکت‌ها ۲۷۵
۱۴۱ اختلالات انعقادی ۲۸۸
هموفیلی ۲۹۰
سایر اختلالات خونریزی‌دهندهٔ نادر ۲۹۷
۱۴۲ ترومبوز شریانی و وریدی ۳۰۶
مروری بر ترومبوز ۳۰۶
ترومبوز شریانی ۳۰۶
ترومبوز وریدی ۳۱۱
تمایز بین ترومبوز شریانی و وریدی ۳۱۳
۱۴۳ داروهای ضد پلاکت، ضد انعقاد، و فیبرینولیتیک ۳۱۴
داروهای ضدپلاکت ۳۱۵
ضدّانعقادها ۳۲۴
داروهای فیبرینولیتیک ۳۴۱
نتایج و جهت‌گیری‌های آتی ۳۴۵

نمایه ۳۴۷

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مقدمه

ترجمهٔ ویرایش ۱۹ فصل هماتولوژی هاریسون ۲۰۱۵ اینک به همت انتشارات کتاب ارجمند در اختیار دستیاران و دانشجویان پزشکی و پزشکان و متخصصان فارغ‌التحصیل می‌باشد. از خصوصیات ارزشمند این ترجمه در درجه اول می‌توان از روان بودن متن فارسی و جمله‌بندی‌های کوتاه تا متوسط مناسب نام برد که مترجم محترم جناب آقای دکتر محمدحسین عصاره بخوبی از عهده ترجمه مناسب برآمده‌اند و در عین‌حال حجم متن فارسی چندان از حجم متن اصلی انگلیسی بیشتر و افزون‌تر نمی‌باشد که این مطلب از خصوصیات فنی یک ترجمه خوب محسوب می‌شود. در درجه دوم متن ترجمه شده توسط ویراستار مستقل سرکار خانم دکتر عاطفه عباس‌زاده عضو هیئت علمی محترم دانشگاه علوم پزشکی کردستان ویراستاری شده است. در ویراستاری مستقل متون ترجمه‌ای از اصول حتمی و ضروری ضمن ترجمه می‌باشد و سرکار خانم دکتر عباس‌زاده با توجه به تخصص و تسلط علمی خودبخودی متن را بازنگری و ویراستاری فرموده‌اند. جهت ترجمه و جهت انتقال صحیح مفهوم به این ترتیب بیش از پیش ضمانت شده است. تمام اصطلاحات تخصص در پانویس متن موجود می‌باشند و توجه به این اصطلاحات از ضروریات مطالعهٔ متن می‌باشد و سبب تقویت فرهنگ لغات تخصصی پزشکان و دانشجویان و دستیاران می‌شود. مطالعه این ترجمه برای بنده بسیار لذت‌بخش و سهل و روان بود و مطالعه آن را بر تمام دستیاران رشته داخلی و دستیاران فوق تخصصی خون انکولوژی و دانشجویان و انترنها توصیه می‌کنم.

دکتر بابک بهار

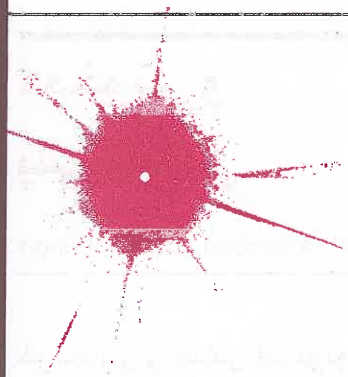
فوق تخصص خون و انکولوژی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مهر ۱۳۹۴

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



بخش دهم

تغییرات خونی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

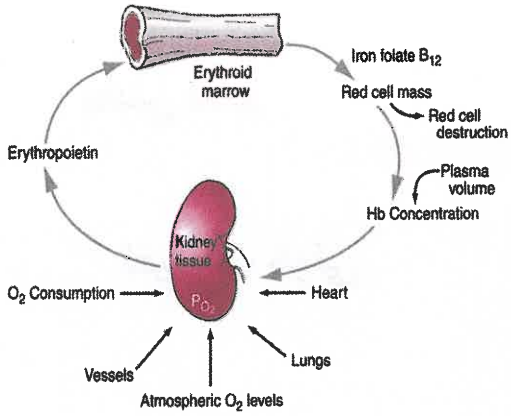
۷۷ کم‌خونی و پلی‌سیتمی

John W. Adamson, Dan L. Longo

خونسازی و اساس فیزیولوژیک تولید گویچه‌های قرمز

خونسازی، روند تولید سلول‌های خون می‌باشد. این روند از سلول‌های بنیادی خونساز[1] آغاز شده و عوامل مختلفی در تنظیم آن نقش دارند. سلول‌های ریشه‌ای قادرند گویچه‌های قرمز، تمام انواع گرانولوسیت‌ها، منوسیت‌ها، پلاکت‌ها و سلول‌های سیستم ایمنی را تولید کنند. مکانیسم مولکولی دقیقی که از طریق آن، سلول بنیادی متعهد به تولید یک ردهٔ سلولی خاص می‌شود، و اینکه آیا آن مکانیسم درونی و مربوط به خود سلول بنیادی است و یا در اثر عملکرد عوامل بیرونی است، کاملاً مشخص نشده است. با این حال، تجربیات به دست آمده از آزمایشات انجام گرفته روی موش‌ها این طور نشان می‌دهد که سلول‌های اریتروئید از یک پیش‌ساز مشترک اریتروئید/ مگاکاریوسیت منشأ می‌گیرند که بدون بیان عوامل نسخه‌برداری GATA-1 و (friend of FOG-1 GATA-1) تکامل نمی‌یابند (فصل ۸۹e). پس از تعهد سلول بنیادی به یک رده سلولی، سلول‌های پیش‌ساز به طور فزاینده‌ای تحت تأثیر تنظیم‌کنندگی عوامل رشد و هورمون‌ها در می‌آیند. در تولید گویچه‌های قرمز، اریتروپویتین (EPO) هورمون تنظیم‌کننده اصلی است. اریتروپویتین برای حفظ سلول‌های پیش‌ساز اریتروئیدی متعهّد ضروری است و در نبود این هورمون، این سلول‌ها دچار مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) می‌شوند. روند منظم تولید گویچه‌های قرمز، خونسازی[2] نامیده می‌شود و اجزای کلیدی این روند در شکل ۱-۷۷ نشان داده شده است.

در مغز استخوان، اولین سلول پیش‌ساز اریتروئید که از نظر ریخت‌شناسی قابل شناسایی است، پرونورموبلاست[3] می‌باشد. این سلول می‌تواند چهار تا پنج بار تقسیم شود و در نتیجه آن ۱۶ تا ۳۲ گویچهٔ قرمز بالغ را به وجود آورد. با افزایش تولید EPO یا تجویز EPO به عنوان دارو، تعداد سلول‌های پیش‌ساز اولیه افزایش یافته و در نتیجه تعداد



شکل ۱-۷۷. تنظیم فیزیولوژیک تولید گویچه قرمز براساس میزان فشار اکسیژن بافتی. Hb= هموگلوبین.

بیشتری گویچهٔ قرمز تولید می‌شود. تنظیم تولید EPO به میزان اکسیژن‌رسانی بافتی وابسته است.

در بدن پستانداران، اکسیژن به صورت متصل به هموگلوبین موجود در گویچه‌های قرمز خون به بافتها منتقل می‌شود. گویچه قرمز بالغ قطری معادل ۸μm داشته، بدون هسته، با شکل صفحه مانند و بسیار انعطاف‌پذیر است تا بتواند به راحتی از عروق ریز میکروسکوپی عبور کند؛ این سلول با تولید ATP، یکپارچگی غشای خود را حفظ می‌کند. از آنجائی که گویچهٔ قرمز به طور متوسط ۱۰۰ الی ۱۲۰ روز عمر می‌کند، تولید طبیعی گویچه‌های قرمز باعث جایگزینی روزانه ۱٪-۰/۸ کل گویچه‌های قرمز در گردش می‌شود. اندام مسئول تولید گویچه‌های قرمز را *erythron* می‌نامند که یک عضو پویا شامل سلول‌های سریعاً تقسیم شوندهٔ پیش‌ساز اریتروئید در مغز استخوان و تعداد زیادی گویچهٔ قرمز بالغ در گردش خون می‌باشد. حجم تودهٔ گویچه‌های قرمز، تعادل میان تولید و تخریب گویچه‌های قرمز را نشان می‌دهد. آگاهی از اساس فیزیولوژیک تولید و تخریب گویچه‌های قرمز به درک مکانیسم‌های ایجاد کم خونی کمک می‌کند.

تنظیم فیزیولوژیک تولید گویچه‌های قرمز، به عهدهٔ هورمون گلیکوپروتئینی EPO است که به وسیله سلول‌های پوشاننده مویرگ‌های اطراف توبول‌های کلیوی تولید و رها می‌شود. این سلول‌های بسیار تخصص‌یافته، سلول‌های

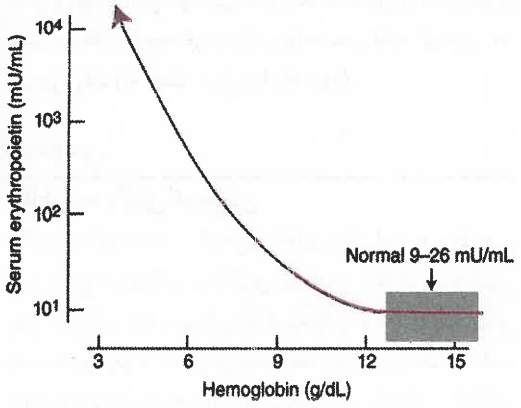
1- hematopoietic stem cell
2- erythropoiesis
3- pronormoblast

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

شبه‌اپی‌تلیالی هستند. مقدار اندکی EPO نیز توسط سلول‌های کبدی تولید می‌شود. محرک اصلی برای تولید EPO، میزان اکسیژن قابل دسترس برای رفع نیازهای متابولیک بافت‌های بدن است. کلید تنظیم ژنی EPO، فاکتور تحریک‌شونده با هیپوکسی[1] (HIF) -۱α نام دارد. در صورتی که O_2 حضور داشته باشد، HIF-1α در ناحیهٔ کلید پرولین هیدروکسیله می‌شود، که متعاقباً HIF-1α به دلیل حضور فراگیر، توسط مسیر پروتئازوم[2] تجزیه می‌گردد. چنانچه میزان O_2 محدود باشد، این مرحلهٔ مهم هیدروکسیله‌شدن صورت نمی‌گیرد و در نتیجه HIF-1α به کمک سایر پروتئین‌ها به هسته منتقل شده و از میان ژن‌ها، ژن EPO را تنظیم مثبت[3] می‌نماید.

اختلال در انتقال اکسیژن به کلیه می‌تواند به علت کاهش توده گویچه‌های قرمز (کم‌خونی)، اختلال اکسیژن‌گیری مولکول هموگلوبین یا هموگلوبین جهش یافته با میل ترکیبی بالا به اکسیژن (هیپوکسمی) و یا به ندرت در اثر اختلال جریان خون کلیوی (تنگی شریان کلیوی) روی دهد. EPO به‌طور روزانه، میزان تولید گویچه‌های قرمز را کنترل می‌کند و سطوح محیطی این هورمون را می‌توان به وسیله روش‌های حساس ایمونولوژیک در پلاسما اندازه‌گیری نمود (سطح طبیعی این هورمون ۲۵U/L–۱۰ می‌باشد). هنگامی که غلظت هموگلوبین به زیر ۱۰۰g/L تا ۱۲۰g/L (۱۲g/dL–۱۰) می‌رسد، سطح EPO متناسب با شدت کم‌خونی افزایش می‌یابد (شکل ۲-۷۷). نیمه عمر پاکسازی EPO در جریان خون بین ۶ الی ۹ ساعت می‌باشد. EPO به گیرنده‌های خاص خود بر سطح سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید در مغز استخوان متصل می‌شود و باعث تکثیر و تمایز این سلول‌ها می‌گردد. میزان تولید گویچه‌های قرمز با تحریک EPO، در صورتی که میزان کافی مواد مغذی بخصوص آهن در دسترس باشند، طی ۱ تا ۲ هفته چهار تا پنج برابر افزایش می‌یابد. بنابراین، ظرفیت عملکردی اریترون برای تکثیر به‌موقع به تولید کافی EPO توسط کلیه، عملکرد طبیعی سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان، و کفایت سوبسترای لازم برای تولید هموگلوبین نیازمند است. نقص در هر یک از این اجزای کلیدی به کم‌خونی منتهی می‌شود. به‌طور کلی کم‌خونی هنگامی از نظر آزمایشگاهی تشخیص داده می‌شود که سطح هموگلوبین یا هماتوکریت بیمار زیر میزان مورد انتظار برود (محدودهٔ طبیعی). احتمال وجود کم‌خونی و شدت آن براساس میزان انحراف هموگلوبین / هماتوکریت بیمار از مقدار موردانتظار برای سن و جنس افراد سالم تعریف می‌شود. غلظت هموگلوبین در بالغین دارای منحنی توزیع گاوسی[4] می‌باشد. مقدار میانگین هماتوکریت برای مردان بالغ ۴۷٪ (انحراف معیار، ۷ ±٪) و برای زنان بالغ ۴۲٪ (۵ ±) است. در هر سطحی از هموگلوبین یا هماتوکریت، احتمال همراهی با کم‌خونی وجود دارد. بنابراین، هماتوکریت کمتر یا مساوی ۳۹٪ در مردان بالغ یا کمتر از ۳۵٪ در زنان بالغ، تنها ۲۵٪ احتمال دارد طبیعی باشد. سطوح هماتوکریت کمتر از سطوح هموگلوبین در ارزیابی کم‌خونی مفید هستند زیرا به جای اندازه‌گیری مستقیم، محاسبه می‌شوند. در صورتی که مقادیر قبلی هموگلوبین یا هماتوکریت بیمار جهت مقایسه در دسترس باشند، راحت‌تر می‌توان مقادیر مشکوک را تفسیر نمود. سازمان بهداشت جهانی (WHO) هموگلوبین کمتر از ۱۳۰g/L (۱۳g/dL) را برای مردان و هموگلوبین کمتر از ۱۲۰g/L (۱۲g/dL) را برای زنان کم خونی تعریف می‌کند.

اجزای اصلی سیستم خونساز شامل تولید EPO، در



شکل ۲-۷۷. سطوح اریتروپوئتین در پاسخ به آنمی. هنگامی که سطح هموگلوبین به کمتر از ۱۲۰ (۱۲g/dL) سقوط می‌کند، سطح اریتروپوئتین پلاسما به طور لگاریتمی، افزایش می‌یابد. امّا در افراد مبتلا به بیماری کلیوی مزمن یا التهاب مزمن، افزایش اریتروپوئتین کمتر از حد انتظار برای یک سطح خاص کم‌خونی است. به نظر می‌رسد در سن بالا، سطح اریتروپوئتین لازم برای حفظ سطح طبیعی هموگلوبین افزایش می‌یابد (برگرفته از *Hillman* و همکاران).

1- hypoxia-induced factor
2- proteasome pathway
3- upregulate
4- Gaussian distribution

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

دسترس بودن آهن، توانایی تکثیر مغز استخوان، و تمایز مؤثر پیش‌سازهای گویچه قرمز، برای طبقه‌بندی اولیه کم‌خونی به کار می‌روند. (به بخش ذیل مراجعه شود).

کم‌خونی

تظاهرات بالینی کم‌خونی

علائم و نشانه‌ها کم‌خونی اغلب براساس غیرطبیعی بودن نتایج آزمایشات غربالگری تشخیص داده می‌شود. کمتر پیش می‌آید که بیماران با کم‌خونی شدید و علائم و نشانه‌های مربوط به آن مراجعه کنند. کم‌خونی حاد به علت ازدست‌دادن خون یا همولیز رخ می‌دهد. در موارد ازدست‌رفتن مقادیر اندک خون، تغییرات حاصل در منحنی جداشدن اکسیژن ـ هموگلوبین، از طریق کاهش pH و یا افزایش CO_2، باعث افزایش تحویل اکسیژن به بافت‌ها می‌گردند (اثر بور[1]). در خونریزی حاد، تابلوی بالینی کاهش حجم غلبه داشته و سطح هموگلوبین و هماتوکریت، میزان خون از دست‌رفته را نشان نمی‌دهد. نشانه‌های ناپایداری عروقی، با از دست‌دادن حاد مقادیر ۱۰ تا ۱۵ درصد از حجم کل خون پدید می‌آیند. در این بیماران، مشکل اصلی کم‌خونی نیست بلکه افت فشارخون و کاهش جریان خون ارگان‌ها، می‌باشد. هنگامی که بیش از ۳۰٪ از حجم خون به‌طور ناگهانی از دست برود، بیمار قادر نیست که از طریق مکانیسم‌های معمول انقباض عروقی و تغییرات جریان خون ناحیه‌ای کاهش حاصله را جبران نماید. بیمار ترجیح می‌دهد که در وضعیت درازکش بماند و افت فشارخون و تاکی‌کاردی وضعیتی دارد. در صورتی که بیش از ۴۰٪ از حجم خون از دست برود (یعنی بیش از ۲L در یک فرد بالغ با جثهٔ متوسط)، نشانه‌های شوک هیپوولمیک شامل گیجی، تنگی نفس، تعریق، افت فشارخون و تاکیکاردی ظاهر می‌شوند (فصل ۱۲۹). این بیماران دچار کمبود شدید جریان خون اعضای حیاتی بوده، به جایگزینی فوری حجم نیاز دارند.

در مورد همولیز حاد، علایم و نشانه‌ها به مکانیسمی بستگی دارد که به تخریب گویچه‌های قرمز منجر شده است. همولیز داخل عروقی با رهاشدن هموگلوبین آزاد می‌تواند با کمردرد حاد، وجود هموگلوبین آزاد در ادرار و پلاسما و نارسایی کلیوی همراه باشد. علایم همراه با موارد کم‌خونی پیشرونده یا مزمن، به سن بیمار و میزان کفایت خونرسانی به اعضای حیاتی بستگی دارند. علائم همراه با موارد کم‌خونی متوسط عبارت‌اند از: خستگی، ازدست‌دادن توان، تنگی‌نفس[2] و تاکی‌کاردی (بویژه در هنگام فعالیت بدنی). با این حال، به علت وجود مکانیسم‌های جبرانی داخلی که بر منحنی جداشدن اکسیژن ـ هموگلوبین تأثیر می‌گذارند، بروز تدریجی کم‌خونی ـ بخصوص در افراد جوان ـ تا هنگامی که کم‌خونی شدید نشده است، ممکن است با هیچ علامت یا نشانه‌ای همراه نباشد [هموگلوبین کمتر از ۷۰-۸۰g/L (۷-۸g/dL)]. هنگامی که کم‌خونی طی یک دورهٔ چند روزه تا چند هفته‌ای رخ می‌دهد، حجم کل خون طبیعی بوده یا اندکی افزایش می‌یابد و تغییرات برون‌ده قلبی و جریان خون ناحیه‌ای به جبران کاهش ظرفیت حمل اکسیژن، کمک می‌کند. تغییر محل منحنی جداشدن اکسیژن ـ هموگلوبین، بخشی از واکنش‌های جبرانی نسبت به کم‌خونی محسوب می‌شود. در کم‌خونی مزمن، میزان ۲و۳- بیس‌فسفوگلیسرات داخل سلولی افزایش‌یافته، منحنی جداشدن اکسیژن ـ هموگلوبین به‌سمت راست جابجا می‌شود و تحویل اکسیژن به بافت‌ها تسهیل می‌گردد. این مکانیسم جبرانی تنها می‌تواند در هنگام کاهش ۲۰-۳۰g/L (۲-۳g/dL) در غلظت هموگلوبین، تحویل اکسیژن به بافت‌ها را درحد طبیعی نگه دارد. درنهایت، محافظت بیشتر تحویل اکسیژن به اعضای حیاتی، ازطریق تغییر مسیر خون از اعضایی که جریان خون نسبتاً زیادی دارند (بخصوص کلیه، روده و پوست) انجام می‌شود.

اختلالات مشخصی به‌طور شایع با کم‌خونی همراه هستند. بیماری‌های التهابی مزمن (مانند عفونت‌ها، آرتریت روماتوئید، سرطان) با کم‌خونی خفیف تا متوسط همراه هستند، درحالی که اختلالات لنفوپرولیفراتیو، مانند لوسمی لنفوسیتی مزمن و برخی دیگر نئوپلاسم‌های سلول B با همولیز خودایمنی همراه هستند.

رویکرد به بیمار: کم‌خونی

بررسی بیمار مبتلا به کم‌خونی، به گرفتن شرح حال کامل و معاینهٔ فیزیکی دقیق نیاز دارد. تاریخچهٔ تغذیه‌ای، با توجه به مصرف داروها یا الکل و سابقهٔ خانوادگی کم‌خونی باید همیشه مورد بررسی قرار گیرد. در بعضی نواحی جغرافیایی و نژادها، احتمال بروز بعضی اختلالات

1- Bohr effect

2- breathlessness

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

ارثی مولکول هموگلوبین یا اختلالات متابولیسم بینابینی[1] بیشتر می‌باشد. کمبود گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) و بعضی اختلالات هموگلوبین در بین اهالی کشورهای خاورمیانه یا آفریقایی، شایع‌تر می‌باشد. نقص G6PD در آمریکائیان آفریقایی تبار از بروز بالاتری برخوردار است. سایر اطلاعاتی که در تاریخچهٔ بیمار ممکن است مفید باشند، عبارت‌اند از: تماس با بعضی عوامل سمی و داروها و وجود علایم مرتبط با سایر اختلالاتی که معمولاً با کم‌خونی همراه هستند. این علائم و نشانه‌ها عبارت‌اند از: خونریزی، خستگی، احساس کسالت، تب، کاهش‌وزن، تعریق شبانه و سایر علائم سیستمیک. با یافتن علائمی از عفونت، وجود خون در مدفوع، بزرگی گره‌های لنفاوی، بزرگی طحال یا پتشی در معاینهٔ فیزیکی، ممکن است سرنخی از مکانیسم‌های ایجاد کم‌خونی به دست آید. بزرگی طحال و گره‌های لنفاوی، یک بیماری لنفوپرولیفراتیو زمینه‌ای را مطرح می‌کند در حالی‌که وجود پتشی نشان‌دهندهٔ اختلال عملکرد پلاکتی است. اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی قبلی ممکن است در تعیین زمان شروع کم‌خونی کمک‌کننده باشد.

در معاینهٔ فیزیکی بیماران مبتلا به کم‌خونی، ممکن است ضربان قلب پرقدرت، نبض‌های محیطی قوی و یک سوفل «جریانی» سیستولیک دیده شود. هنگامی که میزان هموگلوبین کمتر از ۸۰ تا ۱۰۰g/L (۸ تا ۱۰g/dL) است، پوست و غشاهای مخاطی ممکن است رنگ‌پریده باشند. در این قسمت از معاینهٔ فیزیکی باید به مناطقی که در آنجا رگ‌های خونی به سطح نزدیک هستند، مانند غشاهای مخاطی، بستر ناخن‌ها و خطوط کف دست، توجه داشت. هنگامی که خطوط کف دست نسبت به پوست اطراف، در وضعیت کاملاً بازشدهٔ دست رنگ‌پریده‌تر هستند، سطح هموگلوبین معمولاً از ۸۰g/L (۸g/dL) کمتر می‌باشد.

بررسی آزمایشگاهی

فهرستی از آزمون‌های مورد استفاده در بررسی اولیهٔ کم‌خونی، در جدول ۱-۷۷ ارایه شده است. شمارش کامل تعداد سلول‌های خونی (CBC) به عنوان قسمتی از بررسی بیمار الزامی است و شامل اندازه‌گیری هموگلوبین، هماتوکریت و شاخص‌های گویچهٔ قرمز از قبیل حجم متوسط سلول (MCV) برحسب فمتولیتر[2]، مقدار متوسط هموگلوبین (MCH) برحسب پیکوگرم در هر سلول و غلظت متوسط هموگلوبین در واحد حجم گویچه‌های قرمز (MCHC) برحسب گرم در لیتر (در سیستم غیر SI، برحسب گرم در دسی‌لیتر) می‌باشد. شاخص‌های گویچهٔ قرمز چنان‌که در جدول ۲-۷۷ نشان داده شده‌اند، محاسبه می‌شوند. مقادیر طبیعی برای هموگلوبین و هماتوکریت در سنین مختلف در جدول ۳-۷۷ مشاهده می‌شوند. تعدادی از عوامل فیزیولوژیک که بر مقادیر طبیعی CBC اثر می‌گذارند، عبارت‌اند از: سن، جنس، حاملگی، کشیدن سیگار و ارتفاع محل سکونت. در مردان و زنانی که در ارتفاع بالا زندگی می‌کنند یا به مقدار زیادی سیگار می‌کشند، ممکن است حداکثر مقادیر طبیعی هموگلوبین دیده شود. افزایش میزان هموگلوبین در افراد سیگاری، یک مکانیسم جبرانی را نشان می‌دهد که در اثر جایگزینی CO بجای O_2 در اتصال به هموگلوبین روی می‌دهد. سایر اطلاعات مهم از طریق تعیین تعداد رتیکولوسیت‌ها و اندازه‌گیری‌های مربوط به تأمین آهن بدن، شامل اندازه‌گیری آهن سرم، ظرفیت تام اتصال به آهن[3] (TIBC، اندازه‌گیری غیرمستقیم سطح ترانسفرین) و فریتین سرم به دست می‌آید. تغییرات واضح در شاخص‌های گویچهٔ قرمز، معمولاً اختلالات تکامل گویچه‌های قرمز یا کمبود آهن را منعکس می‌سازند. بررسی دقیق گسترهٔ خون محیطی ضروری است و آزمایشگاه‌های بالینی اغلب توصیفی از وضعیت گویچه‌های قرمز و سفید، تعداد هریک از انواع گویچه‌های سفید و تعداد پلاکت‌ها را نیز ارائه می‌کنند. در بیماران مبتلا به کم‌خونی شدید که گویچه‌های قرمز با شکل غیرطبیعی و/ یا شمارش رتیکولوسیت پائین دارند، انجام آسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان در دستیابی به تشخیص کمک می‌کند. سایر آزمون‌های باارزش در تشخیص موارد خاص کم‌خونی، در فصول مربوط به هریک از بیماری‌های خاص مورد بحث قرار گرفته‌اند.

اجزای آزمون CBC نیز در طبقه‌بندی انواع کم‌خونی مفید واقع می‌شوند. میکروسیتوز[4] با MCV کمتر از مقادیر طبیعی (۸۰>) و ماکروسیتوز[5] با مقادیر بالا (۱۰۰<) مشخص می‌گردد. MCH و MCHC، اختلالات

1- intermediary
2- Femtoliter
3- total iron binding capacity
4- microcytosis
5- macrocytosis

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۱-۷۷ آزمون‌های آزمایشگاهی مورد استفاده در تشخیص کم‌خونی

I. شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC)
- A. شمارش گویچه‌های قرمز خون
  - ۱. هموگلوبین
  - ۲. هماتوکریت
  - ۳. تعداد رتیکولوسیت‌ها
- B. شاخص‌های گویچه قرمز خون
  - ۱. حجم متوسط گویچه قرمز (MCV)
  - ۲. مقدار متوسط هموگلوبین گویچهٔ قرمز (MCH)
  - ۳. غلظت متوسط هموگلوبین در گویچهٔ قرمز (MCHC)
  - ۴. دامنهٔ توزیع گویچه‌های قرمز (RDW)
- C. شمارش گویچه‌های سفیدخون
  - ۱. درصد هریک از انواع گویچه‌های سفید (cell differential)
  - ۲. تعداد قطعات هستهٔ نوتروفیل‌ها (nuclear segmentation)
- D. شمارش پلاکت‌ها
- E. شکل سلول‌ها
  - ۱. اندازهٔ سلول‌ها
  - ۲. محتوای هموگلوبین
  - ۳. آنیزوسیتوز
  - ۴. پوئی‌کیلوسیتوز
  - ۵. پلی‌کروماری

II. بررسی میزان آهن بدن
- A. سطح سرمی آهن
- B. ظرفیت تام اتصال به آهن
- C. سطح سرمی فریتین

III. بررسی مغز استخوان
- A. آسپیراسیون
  - ۱. نسبت سلول‌های پیش‌ساز میلوئید به سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید (M/E ratio)
  - ۲. شکل سلول‌ها
  - ۳. رنگ‌آمیزی آهن
- B. بیوپسی
  - ۱. نوع سلول‌ها
  - ۲. شکل سلول‌ها

جدول ۲-۷۷ شاخص‌های گویچه‌های قرمز خون

شاخص	مقادیر طبیعی
حجم متوسط گویچهٔ قرمز (MCV) = (تعداد گویچه‌های قرمز × 10^6)/ (هماتوکریت×۱۰)	۹۰ ± ۸ fL
مقدار متوسط هموگلوبین گویچهٔ قرمز (MCH) = (تعداد گویچه‌های قرمز × 10^6) / (مقدار هموگلوبین × ۱۰)	۳۰±۳ pg
غلظت متوسط هموگلوبین گویچهٔقرمز (MCHC)= مقدار هماتوکریت / (مقدار هموگلوبین × ۱۰)، یا MCH/MCV	۳۳±۲٪

جدول ۳-۷۷ تغییرات مقادیر هموگلوبین و هماتوکریت براساس سن و بارداری

سن / جنس	هموگلوبین (g/dL)	هماتوکریت (٪)
در زمان تولد	۱۷	۵۲
کودکی	۱۲	۳۶
نوجوانی	۱۳	۴۰
مردان بالغ	۱۶ (±۲)	۴۷ (±۶)
زنان بالغ (غیر یائسه)	۱۳ (±۲)	۴۰ (±۶)
زنان بالغ (یائسه)	۱۴ (±۲)	۴۲ (±۶)
طی بارداری	۱۲ (±۲)	۳۷ (±۶)

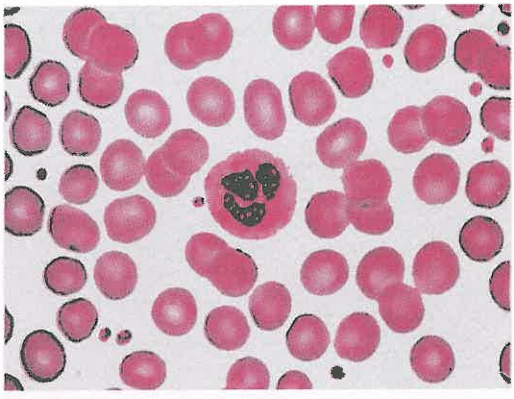
تولید هموگلوبین (هیپوکرومی[1]) را نشان می‌دهند. دستگاه‌های خودکار شمارش سلول‌ها، دامنهٔ توزیع حجمی گویچه‌های قرمز (RDW) را نیز تعیین می‌کنند. MCV (نمایانگر قلهٔ منحنی توزیع مزبور)، در آشکارساختن جمعیت کوچکی از سلول‌های ماکروسیت یا میکروسیت حساس نیست. یک کارشناس مجرب آزمایشگاه قبل از تغییر شاخص‌های گویچهٔ قرمز، می‌تواند جمعیت‌های اندک سلول‌های بزرگ یا کوچک یا هیپوکروم را تشخیص دهد.

گسترهٔ خون محیطی گسترهٔ خون محیطی، اطلاعات باارزشی دربارهٔ اختلالات تولید گویچه‌های قرمز فراهم می‌آورد (فصل ۸۱e). گسترهٔ خون محیطی، به عنوان مکمل اطلاعات حاصل از تعیین شاخص‌های گویچهٔ قرمز، تنوع در اندازه سلول‌ها (آنیزوسیتوز[2]) و شکل سلول‌ها (پوئی‌کیلوسیتوز[3]) را نیز آشکار می‌سازد. میزان آنیزوسیتوز معمولاً با افزایش RDW یا طیف اندازهٔ سلول‌ها مطابقت دارد. پوئی‌کیلوسیتوز، اختلال در تکامل پیش‌سازهای گویچهٔ قرمز در مغز استخوان یا قطعه‌قطعه‌شدن گویچه‌های قرمز موجود در گردش خون را منعکس می‌کند. گسترهٔ خون ممکن است پلی‌کروماری[4] را نشان دهد ـ گویچه‌های قرمزی که کمی بزرگتر از طبیعی بوده و در رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا، به صورت آبی مایل به خاکستری دیده می‌شوند. سلول‌های مذکور رتیکولوسیت‌هایی هستند که به طور زودرس از

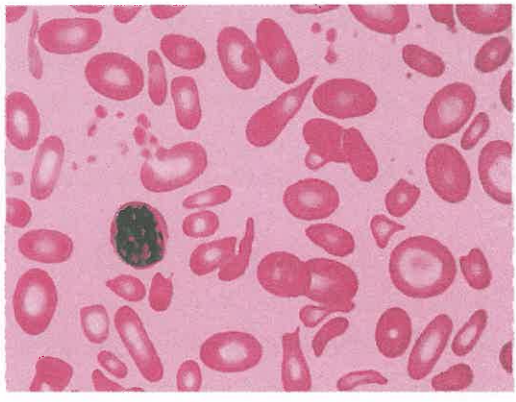
1- hypochromia
2- anisocytosis
3- poikilocytosis
4- polychromasia

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

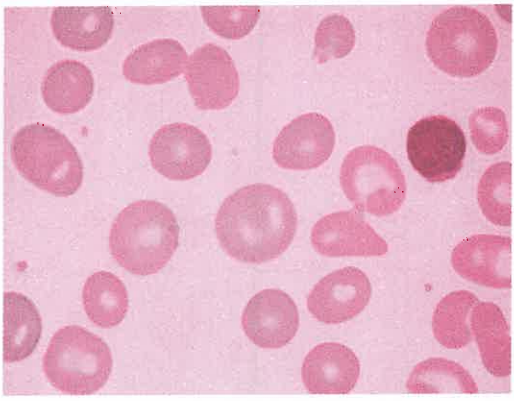
مغز استخوان رها شده‌اند و رنگ آنها، مقادیر باقیماندهٔ RNA ریبوزومی را منعکس می‌کند. این سلول‌ها در پاسخ به تحریک EPO یا آسیب ساختاری مغز استخوان (فیبروز، ارتشاح مغز استخوان بوسیلهٔ سلول‌های بدخیم، و غیره) در گردش خون ظاهر می‌شوند؛ شرایط مزبور باعث رهاشدن این سلول‌ها از مغز استخوان می‌شوند. ظهور گویچه‌های قرمز هسته‌دار، اجسام هاول ـ ژولی[1]، سلول‌های هدف، سلول‌های داسی‌شکل و سایر آشکال خاص، می‌تواند سرنخ‌هایی برای تشخیص بعضی اختلالات خاص فراهم آورد (شکل‌های ۳-۷۷ تا ۱۱-۷۷).



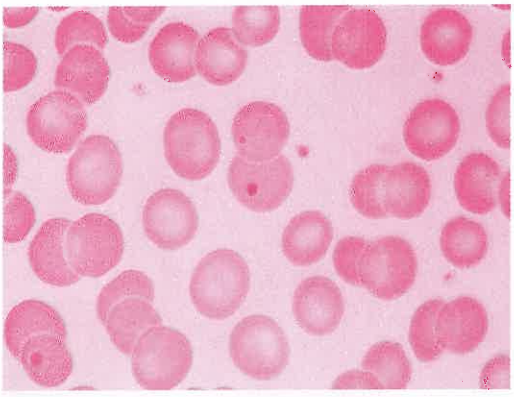
شکل ۳-۷۷. گستره طبیعی خون (رنگ‌آمیزی رایت). در بزرگنمایی زیاد، گویچه‌های قرمز طبیعی، یک نوتروفیل و چند پلاکت دیده می‌شوند.



شکل ۴-۷۷. کم‌خونی فقر آهن شدید. گویچه‌های قرمز میکروسیتیک و هیپوکروم کوچکتر از هسته یک لنفوسیت هستند و تنوع زیادی از نظر اندازه (آنیزوسیتوز) و شکل (پوئی کیلوسیتوز) دارند.



شکل ۵-۷۷. ماکروسیتوز، گویچه‌های قرمز بزرگتر از یک لنفوسیت کوچک بوده، کاملاً پر از هموگلوبین هستند. غالباً ماکروسیت‌ها بیضوی شکل هستند (ماکرواوالوسیت).

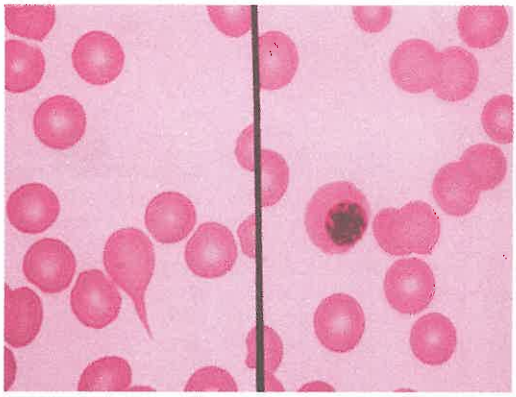


شکل ۶-۷۷. اجسام هاول – ژولی. در نبود طحال دارای عملکرد، باقیمانده هسته از گویچه‌های قرمز جدا نمی‌شود و به صورت انکلوزیون‌های کوچک آبی رنگ با رنگ‌پذیری یکنواخت در رنگ‌آمیزی رایت مشاهده می‌شوند.

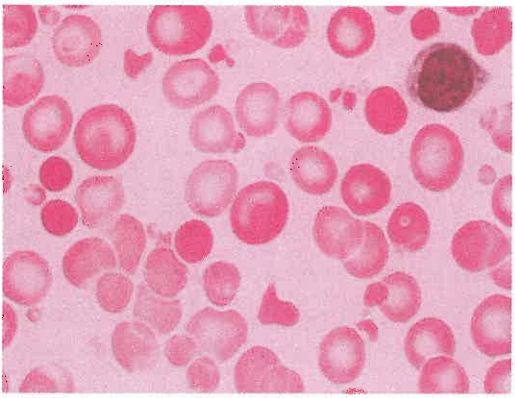
تعداد رتیکولوسیت‌ها تعیین تعداد دقیق رتیکولوسیت‌ها، کلید طبقه‌بندی اولیهٔ انواع کم‌خونی می‌باشد. رتیکولوسیت‌ها گویچه‌های قرمزی هستند که به تازگی از مغز استخوان رها شده‌اند. این سلول‌ها در رنگ‌آمیزی با رنگ فوق حیاتی[2] که RNA ریبوزومی باقیمانده را ته‌نشین می‌کند، مشخص می‌شوند (شکل ۱۲-۷۷). این رسوبات داخل سلولی، به صورت نقاط آبی

1- Howell-Jolly bodies 2- supravital dye

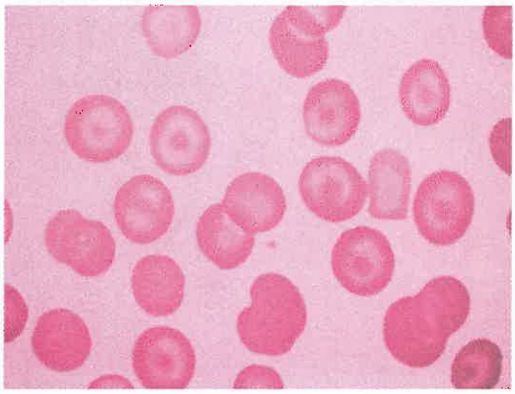
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



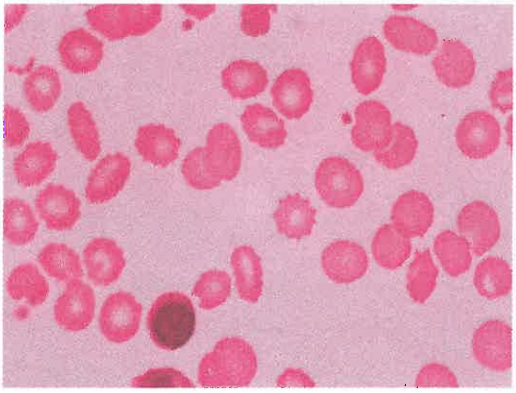
شکل ۷-۷۷. تغییرات گویچه‌های قرمز در میلوفیبروز. در نمای سمت چپ یک سلول قطره اشکی دیده می‌شود. در نمای سمت راست یک گویچه قرمز هسته دار دیده می‌شود. این سلول‌ها در میلوفیبروز دیده می‌شوند.



شکل ۹-۷۷. قطعه‌قطعه شدن گویچه‌های قرمز. در مواردی که اجسام خارجی در گردش خون وجود دارند مانند دریچه‌های مصنوعی قلب و یا در شرایط آسیب حرارتی، گویچه‌های قرمز ممکن است قطعه قطعه شوند.



شکل ۸-۷۷. سلول‌های هدف. سلول‌های هدف ظاهری شبیه چشم گاو دارند و در تالاسمی و بیماری‌های کبدی دیده می‌شوند.

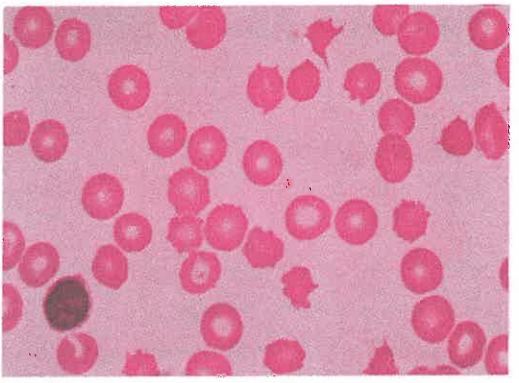


شکل ۱۰-۷۷. اورمی. در اورمی گویچه‌های قرمز ممکن است تعداد زیادی زوائد کوچک خار مانند با فواصل منظم در سطح پیدا کنند. این سلول‌ها را اکینوسیت (echinocytes) یا سلول‌های خاردار (burr cells) می‌نامند و به راحتی می‌توان آنها را از آکانتوسیت‌ها (دارای زوائد خاری نامنظم) که در شکل ۱۱-۷۷ دیده می‌شوند، افتراق داد.

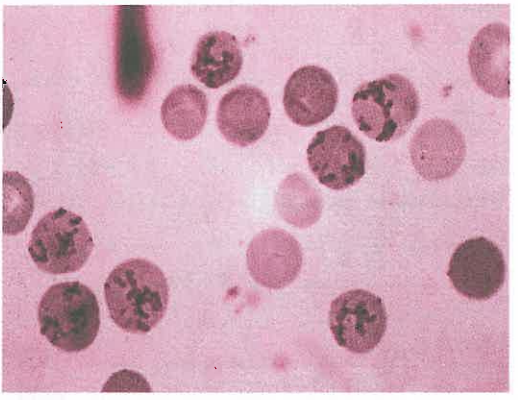
یا سیاه ظاهر می‌شوند و می‌توانند به صورت دستی یا اخیراً با انتشار فلورسنت رنگ که به RNA متصل است شمارش شوند. این RNA باقیمانده طی ۲۴ تا ۳۶ ساعت ابتدایی حضور رتیکولوسیت در گردش خون، متابولیزه می‌شود. تعداد رتیکولوسیت‌ها به‌طور طبیعی ۱ تا ۲ درصد است و جایگزینی ۰/۸ تا ۱ درصد از جمعیت گویچه‌های قرمز در گردش خون را بطور روزانه، منعکس می‌سازد. شمارش تصحیح شدهٔ رتیکولوسیت‌ها، معیاری قابل اعتماد برای بررسی تولید گویچه‌های قرمز فراهم می‌آورد.

در طبقه‌بندی ابتدائی کم‌خونی، تعداد رتیکولوسیت بیمار با پاسخ رتیکولوسیتی مورد انتظار مقایسه می‌شود. به‌طور کلی، در صورتی که پاسخ‌های EPO و مغز استخوان اریتروئید نسبت به کم‌خونی متوسط [هموگلوبین کمتر از ۱۰g/dL (۱۰۰g/L)] بی‌نقص باشند، میزان تولید گویچه‌های قرمز طی ۱۰ روز از آغاز کم‌خونی، به میزان ۲ تا ۳ برابر حد طبیعی افزایش می‌یابد. در موارد کم‌خونی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱۱-۷۷. سلول‌های مهمیزی (spur cells). این سلول‌ها گویچه‌های قرمز تغییر یافته‌ای هستند که چندین زائده نامنظم خار مانند بر سطحشان وجود دارد. این سلول‌ها را آکانتوسیت (acanthocyte) نیز می‌نامند.



شکل ۱۲-۷۷. رتیکولوسیت‌ها. رنگ‌آمیزی متیلن‌بلو، RNA باقیمانده در گویچه‌های قرمز تازه ساخته شده را نشان می‌دهد.

استقرار یافته، واکنش رتیکولوسیتی کمتر از ۲ تا ۳ برابر حد طبیعی، پاسخ ناکافی مغز استخوان را نشان می‌دهد.

به منظور استفاده از شمارش رتیکولوسیت‌ها برای تخمین پاسخ مغز استخوان، اجرای دو تصحیح ضروری می‌باشد. اولین تصحیح، تعداد رتیکولوسیت‌ها را براساس کاهش تعداد گویچه‌های قرمز در گردش تعدیل می‌کند. با بروز کم‌خونی، درصد رتیکولوسیت‌ها ممکن است افزایش یابد در حالی که تعداد مطلق آنها بدون تغییر باقی می‌ماند. برای تصحیح این امر، درصد رتیکولوسیت بیمار در نسبت هموگلوبین یا هماتوکریت بیمار به هموگلوبین یا هماتوکریت مورد انتظار برای سن و جنس وی ضرب می‌شود (جدول ۴-۷۷). با این تصحیح، برآوردی از شمارش تصحیح شدهٔ رتیکولوسیت‌ها در کم‌خونی به دست می‌آید. به منظور بدست‌آوردن شاخصی از تولید گویچه‌های قرمز توسط مغز استخوان از تعداد تصحیح شدهٔ رتیکولوسیت‌ها، انجام یک تصحیح دیگر ضروری است. این تصحیح با توجه به این امر صورت می‌گیرد که رتیکولوسیت‌های در گردش، تا چه حد به‌طور زودهنگام از مغز استخوان رها شده‌اند. برای انجام این تصحیح دوم، بررسی گسترهٔ خون محیطی از نظر وجود سلول‌های ماکروسیت پلی‌کروماتوفیلیک باید به عمل آید.

این سلول‌ها، رتیکولوسیت‌های رهاشده از مغز استخوان به صورت زودهنگام هستند و به عنوان سلول‌های «انتقالی[1]» شناخته می‌شوند. رابطهٔ میان درجهٔ انتقال و ضریب تصحیح انتقالی موردنیاز در شکل ۱۳-۷۷ نشان داده شده است. انجام این تصحیح بدین جهت الزامی است که سلول‌هایی که زودهنگام از مغز استخوان رها شده‌اند، در گردش خون به صورت رتیکولوسیت بیش از ۱ روز باقی مانده و بنابراین میزان تقریبی تولید روزانهٔ گویچه‌های قرمز را به صورت کاذب،

جدول ۴-۷۷ محاسبهٔ شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها

تصحیح اول در موارد کم‌خونی:

با انجام این تصحیح، تعداد صحیح رتیکولوسیت‌ها به دست می‌آید.

در بیماری که تعداد رتیکولوسیت‌ها، ۹٪، هموگلوبین ۷/۵g/dL، و هماتوکریت ۲۳٪ می‌باشد، تعداد مطلق رتیکولوسیت‌ها برابر است با:

۹ × (۷/۵/ ۱۵) [یا] = [(۲۳/۴۵) × ۴/۵٪

توجه: این تصحیح در صورتی که شمارش رتیکولوسیت در تعداد مطلق گزارش می‌شود انجام نمی‌گردد (مثلاً ۵۰۰۰۰ در میکرولیتر خون)

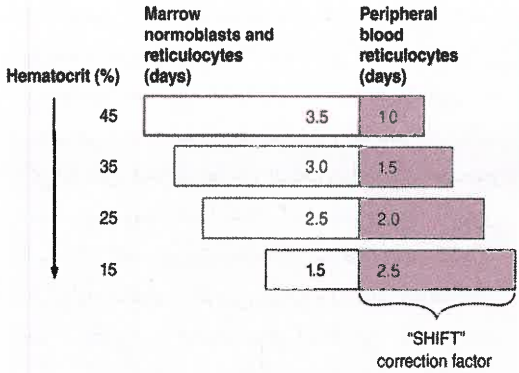
تصحیح دوم به دلیل عمر طولانی‌تر رتیکولوسیت‌هایی که به طور زودرس از مغز استخوان به خون وارد شده‌اند:

با انجام این تصحیح، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها به دست می‌آید. در بیماری که تعداد رتیکولوسیت‌ها ۹٪، هموگلوبین ۷/۵g/dL، هماتوکریت ۲۳٪ می‌باشد، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها برابر است با:

$$۹ \times \frac{(۷/۵/۱۵)\ (\text{تصحیح هموگلوبین})}{۲\ (\text{تصحیح زمان تکامل})} = ۲/۲۵$$

1- shift cells

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱۳-۷۷. تصحیح تعداد رتیکولوسیت‌ها. برای استفاده از شمارش رتیکولوسیت به عنوان شاخص تولید مؤثر گویچه قرمز. درصد رتیکولوسیت‌ها باید براساس شدت کم‌خونی و طول عمر رتیکولوسیت‌های رها شده از مغز استخوان به صورت زودهنگام، تصحیح شود در گردش خون. سلول‌های اریتروئید حدوداً طی ۴/۵ روز تکامل می‌یابند. هنگامی که هموگلوبین طبیعی است، این سلول‌ها حدوداً ۱ روز بصورت رتیکولوسیت در گردش باقی می‌مانند. با این‌حال، درسطوح مختلف کم‌خونی، رتیکولوسیت‌ها (و حتی سلول‌های اریتروئید اولیه) ممکن است بصورت زودهنگام از مغز استخوان رها شوند. در اکثر بیمارانی که تحت بررسی بالینی قرار می‌گیرند، مقدار هماتوکریت در میانهٔ دهک ۲۰ قرار دارد و بنابراین، ضریب تصحیح ۲، اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا رتیکولوسیت‌های مشاهده شده، قبل از اینکه RNA خود را از دست بدهند، ۲ روز را در گردش خون سپری می‌کنند.

بالاتر نشان می‌دهند. در صورتی که پلی‌کروماسی افزایش یابد، تعداد رتیکولوسیت‌ها که قبلاً برای کم‌خونی تصحیح شده بود، بایستی به علت طولانی شدن زمان تکامل رتیکولوسیت‌ها، بر عدد ۲ تقسیم شود. عدد تصحیح دوم براساس شدت کم‌خونی، بین ۱ تا ۳ متغیر است. به‌طور کلی، تصحیح ازطریق تقسیم بر عدد ۲ به‌طور شایع مورد استفاده قرار می‌گیرد. روش تصحیح مناسب در جدول ۴-۷۷ نشان داده شده است. در صورتی که در گسترهٔ خون، سلول‌های پلی‌کروماتوفیلیک دیده نشوند، انجام تصحیح دوم ضروری نمی‌باشد. پس از دوبار تصحیح تعداد رتیکولوسیت‌ها، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها[1] به دست می‌آید که برآوردی از تولید گویچه‌های قرمز نسبت به حالت طبیعی را فراهم می‌آورد. در بسیاری آزمایشگاه‌های بیمارستانی، تعداد رتیکولوسیت نه تنها به صورت درصد بلکه به صورت

جدول ۵-۷۷ پاسخ طبیعی مغز استخوان به کم‌خونی

هموگلوبین	شاخص تولید	تعداد رتیکولوسیت
۱۵g/dL	۱	۵۰۰۰۰ در میکرولیتر
۱۱g/dL	۲-۲/۵	۱۰۰-۱۵۰۰۰۰ در میکرولیتر
۸g/dL	۳-۴	۳۰۰-۴۰۰۰۰۰ در میکرولیتر

تعداد مطلق گزارش می‌شود که در این حالت، تصحیح برای ترقیق لازم نمی‌باشد. خلاصه‌ای از پاسخ مناسب مغز استخوان به درجات مختلف کم‌خونی در جدول ۵-۷۷ آورده شده است.

رهاشدن زودهنگام رتیکولوسیت‌ها از مغز استخوان، به‌طور طبیعی به علت افزایش تحریک EPO رخ می‌دهد. با این وجود، در صورتی که به علت ارتشاح توموری، فیبروز یا سایر اختلالات، یکپارچگی روند رهاسازی سلول‌ها از مغز استخوان دچار اشکال شود، به علت ظهور گویچه‌های قرمز هسته‌دار یا سلول‌های ماکروسیت پلی‌کروماتوفیلیک در گردش خون، باید تصحیح ثانویهٔ تعداد رتیکولوسیت‌ها نیز اعمال شود. در بیماران دچار کم‌خونی با تعداد بسیار بالای رتیکولوسیت‌ها، برای بدست آوردن میزان صحیح شاخص تولید مؤثر گویچه‌های قرمز، می‌بایست تصحیح مربوط به "انتقال" را همیشه انجام داد. تولید گویچه‌های قرمز در بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیتیک مزمن شدید ممکن است ۶ تا ۷ برابر افزایش یابد. بنابراین نتایج این بررسی به تنهایی این واقعیت را اثبات می‌کند که پاسخ EPO مناسب، عملکرد طبیعی مغز استخوان و ذخیرهٔ کافی آهن برای تولید گویچه‌های قرمز جدید وجود دارد. اگر شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها در حضور کم‌خونی استقرار یافته کمتر از ۲ باشد، باید نقصی در تکثیر یا تمایز بخش اریتروئید مغز استخوان وجود داشته باشد.

آزمون‌های بررسی میزان ذخیرهٔ آهن

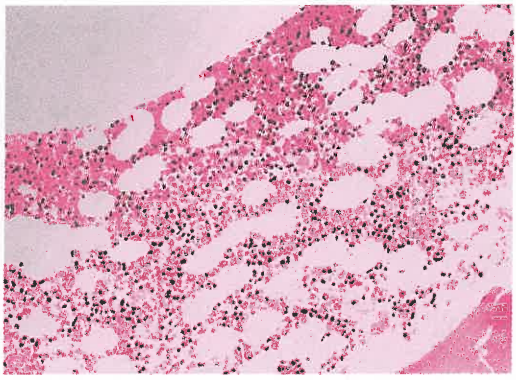
آزمایشاتی که موجودی آهن قابل استفاده برای تولید هموگلوبین را منعکس می‌سازند، عبارت‌اند از: میزان آهن سرم، TIBC و درصد اشباع ترانسفرین. درصد اشباع ترانسفرین از تقسیم‌کردن مقدار آهن سرم (ضرب در ۱۰۰) بر TIBC به دست می‌آید. مقدار طبیعی

1- reticulocyte production index

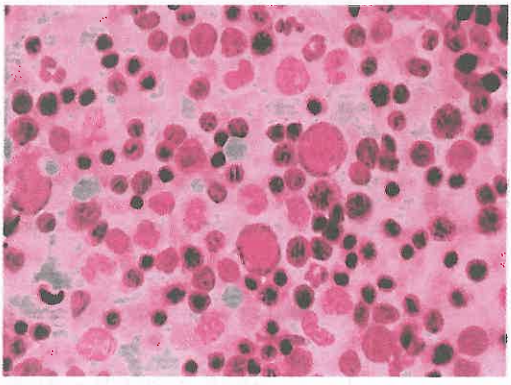
گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

آهن سرم بین ۹ تا ۲۷μmol/L (۵۰-۱۵۰μg/dL) می‌باشد، درحالی‌که مقدار طبیعی TIBC بین ۵۴-۶۴μmol/L (۳۰۰-۳۶۰μg/dL) است؛ مقدار طبیعی اشباع ترانسفرین بین ۵۰-۲۵٪ می‌باشد. تنوع روزانه در سطح سرمی آهن به تنوع در درصد اشباع ترانسفرین منجر می‌گردد. فریتین سرم برای ارزیابی ذخایر تام آهن بدن مورد استفاده قرار می‌گیرد. میزان فریتین سرم در مردان بالغ به‌طور متوسط حدود ۱۰۰μg/L می‌باشد که ذخیرهٔ آهن حدود ۱g را در بدن نشان می‌دهد. میزان فریتین سرم در زنان بالغ به‌طور متوسط ۳۰μg/L می‌باشد و ذخیرهٔ آهن پایین‌تر (حدود ۳۰۰mg) را منعکس می‌سازد. سطح سرمی فریتین بین ۱۰-۱۵μg/L، تخلیهٔ ذخایر آهن بدن را نشان می‌دهد. با این حال، فریتین یک واکنش‌دهندهٔ فاز حاد[1] است و در موارد التهاب حاد یا مزمن، ممکن است تا چند برابر میزان پایه افزایش یابد. به عنوان یک اصل، فریتین سرم بیشتر از ۲۰۰μg/L به معنی وجود حداقل مقداری آهن در ذخایر بافتی می‌باشد.

بررسی مغز استخوان آسپیراسیون مغز استخوان و تهیهٔ گستره یا انجام بیوپسی سوزنی ممکن است در بررسی بعضی بیماران مبتلا به کم خونی مفید باشد. در بیماران مبتلا به کم خونی به علت کاهش تکثیر در مغز استخوان علیرغم ذخایر آهن طبیعی، انجام آزمایش مغز استخوان ضروری است. با آزمایش مغز استخوان می‌توان اختلالات اولیهٔ مغز استخوان مثل میلوفیبروز، نقص تکامل گویچهٔ قرمز، یا بیماری ارتشاحی مغز استخوان را تشخیص داد (شکل‌های ۱۴-۷۷ تا ۱۶-۷۷). افزایش یا کاهش یک دودمان سلولی (میلوئید در برابر اریتروئید) نسبت به دیگری، با شمارش سلول‌های هسته‌دار در یک گستره مغز استخوان مشخص می‌شود [نسبت میلوئید به اریتروئید (M/E ratio)]. در یک بیمار مبتلا به کم‌خونی از نوع کاهش تکثیر[2] (به ادامه نگاه کنید)، با داشتن شاخص تولید رتیکولوسیت کمتر از ۲، نسبت M/E، معادل ۲ یا ۳ به ۱ خواهد بود. در مقابل، در بیماران دچار بیماری همولیتیک و شاخص تولید بیش از ۳، نسبت M/E حداقل ۱ به ۱ خواهد بود. اختلالات تکامل گویچه‌های قرمز، با عدم‌وجود تناسب بین نسبت M/E و شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها مشخص می‌شوند (به مطالب بعدی مراجعه شود). گستره یا بیوپسی مغز



شکل ۱۴-۷۷. مغز استخوان طبیعی. نمای مقطعی از بیوپسی استخوان طبیعی در بزرگنمایی پایین که با هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شده، است. توجه نمایید که سلول‌های هسته‌دار تقریباً ۵۰-۴۰٪ و چربی (مناطق روشن) تقریباً ۶۰-۵۰٪ از نواحی را به خود اختصاص داده‌اند.

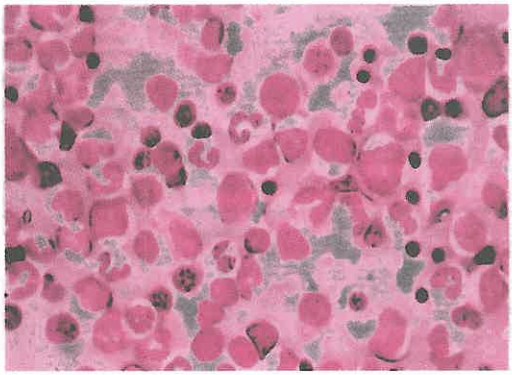


شکل ۱۵-۷۷. هیپرپلازی اریتروئید. در این مغز استخوان، افزایش نسبت سلول‌های دودمان اریتروئید دیده می‌شود. این وضعیت به‌طور طبیعی پس از خونریزی حاد یا همولیز برای جبران گویچه‌های قرمز از دست رفته دیده می‌شود. نسبت M/E تقریباً ۱ به ۱ می‌باشد.

استخوان را می‌توان برای بررسی ذخایر آهن یا آهن موجود در گویچه‌های قرمز درحال تکامل رنگ‌آمیزی نمود. آهن ذخیره‌ای به شکل فریتین یا هموسیدرین[3] می‌باشد. در گستره‌های مغز استخوان که با دقت تهیه شده‌اند، گرانول‌های کوچک فریتین را به‌طور طبیعی

1- acute-phase reactant
2- hypoproliferative anemia
3- hemosiderin

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



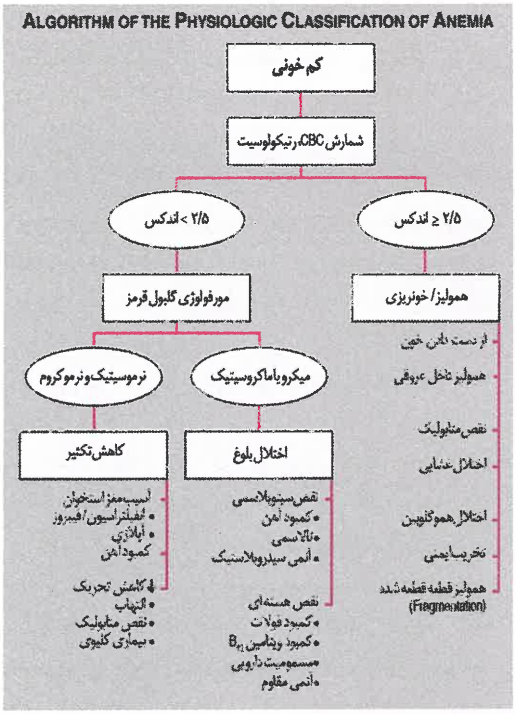
شکل ۱۶-۷۷. هیپرپلازی میلوئید. در این مغز استخوان، افزایش تعداد سلول‌های دودمان میلوئید یا گرانولوسیت دیده می‌شود که ممکن است در یک مغز استخوان طبیعی در پاسخ به عفونت رخ دهد. نسبت M/E بیش از ۳ به ۱ می‌باشد.

می‌توان در ۴۰-۲۰٪ از اریتروبلاست‌های در حال تکامل مشاهده نمود. این سلول‌ها، سیدروبلاست[1] نام دارند.

سایر بررسی‌های آزمایشگاهی آزمایشات دیگری نیز ممکن است در تأیید تشخیص بعضی بیماری‌ها باارزش باشند. **برای اطلاع از این آزمون‌ها و موارد کاربرد آنها در اختلالات مختلف، به فصول ۱۲۶ تا ۱۳۰ مراجعه کنید.**

تعریف و طبقه‌بندی کم‌خونی

طبقه‌بندی ابتدایی کم‌خونی طبقه‌بندی عملکردی کم‌خونی شامل سه گروه عمده می‌باشد. این سه گروه عبارتند از: (۱) اختلالات تولید در مغز استخوان (کاهش تکثیر[2])، (۲) اختلالات تکامل گویچه‌های قرمز (خونسازی غیرمؤثر) و (۳) کاهش بقای گویچه‌های قرمز (ازدست دادن خون / همولیز). این طبقه‌بندی در شکل ۱۷-۷۷ نشان داده شده است. در کم‌خونی ناشی از کاهش تکثیر، به‌طور مشخص، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها پایین بوده و شکل گویچه‌های قرمز خون بدون تغییر بوده یا تغییرات اندکی یافته است (کم‌خونی نورموکروم نورموسیتیک) (فصل ۱۲۶). در اختلالات تکاملی گویچه‌های قرمز، به‌طور مشخص، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها به صورت خفیف تا متوسط



شکل ۱۷-۷۷. طبقه‌بندی فیزیولوژیک کم‌خونی. CBC= شمارش کامل سلول‌های خون.

افزایش یافته و شاخص‌های گویچهٔ قرمز، ماکروسیتوز (فصل ۱۲۸) یا میکروسیتوز (فصول ۱۲۶ و ۱۲۷) را نشان می‌دهند. در موارد افزایش تخریب گویچه‌های قرمز خون ثانویه به همولیز، در صورتی که آهن کافی برای تولید هموگلوبین در دسترس مغز استخوان باشد، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها حداقل تا ۳ برابر مقدار طبیعی افزایش می‌یابد (فصل ۱۲۹). در موارد کم‌خونی‌ناشی از خونریزی، به‌دلیل محدودیت آهنِ در دسترس مغز استخوان اریتروئید، شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها، به‌طور مشخص، بیش از ۲ تا ۲/۵ برابر مقدار طبیعی افزایش نمی‌یابد.

در اولین نقطهٔ افتراق در طبقه‌بندی کم‌خونی، شاخص تولید رتیکولوسیت بیش از ۲/۵ نشان‌دهنده احتمال بیشتر وجود همولیز است. در صورتی که شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها کمتر از ۲ باشد، نشان می‌دهد که کم‌خونی، ناشی از کاهش تکثیر بوده یا یک اختلال تکاملی‌وجود دارد.

1- sideroblast 2- hypoproliferation

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

این دو مورد احتمالی اخیر را غالباً با ارزیابی شاخص‌های گویچه‌های قرمز، بررسی گسترهٔ خون محیطی، یا بررسی مغز استخوان می‌توان افتراق داد. درصورتی که شاخص‌های تولید رتیکولوسیت‌ها طبیعی باشند، کم‌خونی تقریباً همیشه دارای ماهیت کاهش تکثیر است. اختلالات تکاملی گویچه‌های قرمز با تولید غیرمؤثر گویچه‌های قرمز و پایین‌بودن شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها مشخص می‌گردد. در گسترهٔ خون محیطی آشکال غیرطبیعی گویچه‌های قرمز خون (سلول‌های ماکروسیت یا میکروسیت‌های هیپوکروم) دیده می‌شود. در موارد کم‌خونی ناشی از کاهش تکثیر، هیپرپلازی اریتروئید در مغز استخوان مشاهده نمی‌شود، درحالی‌که در موارد تولید غیرمؤثر گویچه‌های قرمز، هیپرپلازی اریتروئید و نسبت M/E کمتر از ۱ به ۱ دیده می‌شود.

کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تکثیر علت حداقل ۷۵٪ از تمام موارد کم‌خونی، کاهش تکثیر می‌باشد. کم‌خونی ناشی از کاهش تکثیر، نارسایی کامل یا نسبی مغز استخوان را نشان می‌دهد که در آن مغز استخوان اریتروئید متناسب با میزان کم‌خونی تکثیر نیافته است. اکثریت موارد کم‌خونی ناشی از کاهش تکثیر، به علت کمبود خفیف تا متوسط آهن یا التهاب رخ می‌دهند. این نوع کم‌خونی ممکن است به علت آسیب مغز استخوان، کمبود آهن یا تحریک ناکافی EPO رخ دهد. علت تحریک ناکافی EPO ممکن است اختلال عملکرد کلیه، مهار تولید EPO به وسیلهٔ سیتوکین‌های التهابی از قبیل اینترلوکین -۱ یا کاهش نیاز بافتها به اکسیژن به علت بیماری متابولیک، مانند هیپوتیروئیدی باشد. تنها در موارد نادری، مغز استخوان قادر به تولید گویچه‌های قرمز با سرعت طبیعی نیست و این امر در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی شایع‌تر می‌باشد. در دیابت ملیتوس یا میلوم، کمبود EPO بسیار برجسته‌تر از میزان مورد انتظار نسبت به درجهٔ نارسایی کلیوی می‌باشد. بطور کلی، کم‌خونی ناشی از کاهش تکثیر، به صورت گویچه‌های قرمز نورموسیتیک نورموکروم مشخص می‌شود؛ هر چند ممکن است در موارد کمبود خفیف آهن یا بیماری التهابی مزمن درازمدت گویچه‌های قرمز میکروسیتیک و هیپوکروم مشاهده شوند. آزمایشات کلیدی در افتراق انواع مختلف کم‌خونی ناشی از کاهش تکثیر عبارت‌اند از: سطح سرمی آهن و ظرفیت اتصال به آهن، بررسی عملکرد کلیه و تیروئید، بیوپسی یا آسپیراسیون مغز استخوان برای شناسایی آسیب یا بیماری ارتشاحی مغز استخوان و سطح سرمی فریتین برای ارزیابی ذخایر آهن بدن. با رنگ‌آمیزی مغز استخوان از نظر آهن، می‌توان الگوی توزیع آهن را تعیین نمود. در بیماران مبتلا به کم‌خونی ناشی از التهاب حاد یا مزمن، یک الگوی مشخص مشاهده می‌شود که شامل پایین‌بودن سطح سرمی آهن، TIBC طبیعی یا پایین، درصد اشباع ترانسفرین پایین و سطح سرمی فریتین طبیعی یا بالا می‌باشد. این تغییرات در مقادیر آهن توسط هپسیدین[1] ایجاد می‌شوند که یک هورمون تنظیم کنندهٔ آهن بوده و در التهاب افزایش می‌یابد (فصل ۱۲۶). یک الگوی مشخص نیز در موارد خفیف تا متوسط کمبود آهن مشاهده می‌شود (سطح سرمی آهن پایین، TIBC بالا، درصد اشباع ترانسفرین پایین، سطح سرمی فریتین پایین) (فصل ۱۲۶). آسیب مغز استخوان ناشی از داروها، بیماری‌های ارتشاحی مانند لوسمی یا لنفوم، یا آپلازی مغز استخوان با بررسی مورفولوژی گسترهٔ خون محیطی و مغز استخوان تشخیص می‌دهند. در بیماری‌های ارتشاحی یا فیبروز، بیوپسی مغز استخوان لازم است.

اختلالات تکاملی[2] بروز کم‌خونی همراه با شاخص تولید رتیکولوسیت که به‌طور غیرمتناسب پایین است، وجود ماکرو یا میکروسیتوز در گسترهٔ خون محیطی و غیرطبیعی بودن شاخص‌های گویچه‌های قرمز، وجود یک اختلال تکاملی را مطرح می‌کند. اختلالات تکاملی را می‌توان به دو گروه تقسیم نمود: نقص در تکامل با منشأ هسته که با ماکروسیتوز همراه است و نقص در تکامل با منشأ سیتوپلاسم که با میکروسیتوز و هیپوکرومی همراه بوده و معمولاً ناشی از اختلال در تولید هموگلوبین می‌باشد. پایین‌بودن شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها، خونسازی غیرمؤثر را منعکس می‌سازد که به علت تخریب اریتروبلاست‌های در حال تکامل در مغز استخوان روی می‌دهد. آزمایش مغز استخوان، هیپرپلازی ردهٔ اریتروئید را نشان می‌دهد.

اختلالات تکاملی هسته‌ای از کمبود فولات یا ویتامین B_{12}، آسیب حاصل از دارو یا میلودیسپلازی ناشی می‌شوند. داروهایی که در سنتز DNA سلول اختلال ایجاد می‌کنند، مانند متوترکسات یا عوامل آلکیله کننده، می‌توانند باعث بروز اختلالات تکاملی هسته‌ای شوند. الکل نیز به تنهایی قادر

1- hepcidin

2- maturation disorders

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

است باعث ایجاد ماکروسیتوز و درجات متغیری از کم‌خونی گردد اما این امر معمولاً با کمبود اسید فولیک همراه می‌باشد. اندازه‌گیری میزان اسید فولیک و ویتامین B_{12} نه تنها در تشخیص کمبود یک ویتامین خاص نقش کلیدی دارد، بلکه مکانیسم‌های بیماریزایی متفاوتی را نیز مشخص می‌سازد (فصل ۱۲۸).

اختلالات تکاملی سیتوپلاسمی به علت کمبود شدید آهن یا اختلالات تولید گلوبین یا هِم ایجاد می‌شوند. در طبقه‌بندی کم‌خونی، کمبود آهن، جایگاه غیرمعمولی را به خود اختصاص داده است. اگر کم‌خونی ناشی از کمبود آهن خفیف تا متوسط باشد، تکثیر ردهٔ اریتروئید در مغز استخوان کاهش می‌یابد و کم‌خونی، به عنوان کم‌خونی ناشی از کاهش تکثیر طبقه‌بندی می‌شود. بااین‌حال، اگر کم‌خونی، شدید و طولانی‌مدت باشد، ردهٔ اریتروئید مغز استخوان علیرغم ناکافی‌بودن منابع آهن، دچار هیپرپلازی می‌شود و کم‌خونی به عنوان خونسازی غیرمؤثر با اختلال تکاملی سیتوپلاسم طبقه‌بندی می‌گردد. در هر دو حالت فوق، کاهش شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها، میکروسیتوز و الگوی کلاسیک نتایج آزمونهای آهن بدن، تشخیص را واضح می‌سازد و کمبود آهن را از سایر اختلالات تکاملی سیتوپلاسم، مانند تالاسمی، به راحتی افتراق می‌دهد. اختلالات تولید هِم، برخلاف اختلالات تولید گلوبین نادر بوده و ممکن است اکتسابی یا ارثی باشند (فصل ۴۳۰). اختلالات اکتسابی معمولاً با میلودیسپلازی همراه بوده، ممکن است به کم‌خونی ماکرو یا میکروسیتی منجر شوند. این اختلالات به طور شایع با تجمع آهن در میتوکندری‌ها همراه هستند. در این موارد، آهن به میتوکندری سلول‌های اریتروئید درحال تکامل وارد می‌شود اما در ساختمان هِم داخل نمی‌شود. میتوکندری‌های پر از آهن، هستهٔ سلول‌های اریتروئید را احاطه می‌کنند و حلقه‌ای به وجود می‌آورند. در رنگ‌آمیزی مغز استخوان برای آهن، براساس یافتن این سیدروبلاست‌های دارای حلقه، تشخیص کم‌خونی سیدروبلاستیک در بیماران مسجل می‌شود که این تشخیص، تقریباً همیشه وجود میلودیسپلازی را نشان می‌دهد. بررسی متغیرهای مربوط به آهن، در افتراق سایر تشخیص‌های این بیماران مفید می‌باشد.

ازدست دادن خون / آنمی همولیتیک برخلاف موارد کم‌خونی همراه با پایین‌بودن غیرمتناسب شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها، در همولیز، شاخص‌های تولید گویچه‌های قرمز معادل ۲/۵ برابر مقدار طبیعی و یا بیشتر از آن هستند. خونسازی تحریک شده با حضور تعداد افزایش یافتهٔ ماکروسیت‌های پلی‌کروماتوفیلیک در گسترهٔ خون محیطی منعکس می‌گردد. در صورتی که شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها به‌طور متناسب افزایش یافته باشد، بررسی مغز استخوان به ندرت تجویز می‌گردد. شاخص‌های گویچه‌های قرمز، به‌طور مشخص، سلول‌های نورموسیتیک یا اندکی ماکروسیتی را نشان می‌دهند که افزایش تعداد رتیکولوسیت‌ها را منعکس می‌سازد. ازدست‌دادن حاد خون با افزایش شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها همراه نمی‌باشد زیرا برای افزایش تولید EPO و متعاقب آن، تکثیر سلول‌های مغز استخوان، به زمان نیاز است. موارد تحت حاد ازدست‌دادن خون ممکن است با رتیکولوسیتوز متوسط همراه باشند. کم‌خونی ناشی از موارد مزمن ازدست‌دادن خون، اغلب به صورت کمبود آهن تظاهر می‌کند و تابلوی افزایش تولید گویچه‌های قرمز را بروز نمی‌دهد.

بررسی کم‌خونی حاصل از خونریزی معمولاً مشکل نیست. اغلب، هنگامی مشکل پدید می‌آید که بیمار با افزایش شاخص تولید گویچه‌های قرمز ناشی از یک خونریزی حاد که تشخیص داده نشده است، مراجعه می‌کند. علت کم‌خونی و افزایش تولید گویچه‌های قرمز ممکن است واضح نباشد. برای اطمینان‌یافتن از یک مرحلهٔ بهبودی در این بیمار، ممکن است تحت‌نظر گرفتن وی برای یک دورهٔ ۲ تا ۳ هفته‌ای لازم باشد. در طی این دوره مشاهده می‌شود که غلظت هموگلوبین افزایش و شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها کاهش می‌یابد (فصل ۱۲۹).

بیماری همولیتیک، اگرچه یک اختلال قابل توجه است اما یکی از ناشایع‌ترین انواع کم‌خونی محسوب می‌شود. توانایی حفظ شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها در سطح بالا، نشان می‌دهد که مغز استخوان اریتروئید قادر است اثرات همولیز را جبران نماید و در مورد همولیز خارج عروقی، با بازیافت مؤثر آهن گویچه‌های قرمز تخریب‌شده می‌تواند تولید گویچه‌های قرمز را پشتیبانی نماید. در همولیز داخل عروقی نظیر هموگلوبین‌اوری حمله‌ای شبانه[1]، از دست رفتن آهن ممکن است پاسخ‌دهی مغز استخوان را محدود سازد. میزان پاسخ، به شدت کم‌خونی و ماهیت روند بیماری زمینه‌ای بستگی دارد.

1- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

هموگلوبینوپاتی‌ها، نظیر بیماری سلول داسی شکل و تالاسمی، تابلوی بالینی مختلطی دارند. شاخص رتیکولوسیتی ممکن است بالا باشد اما به طور نامتناسبی نسبت به میزان هیپرپلازی اریتروئید مغز استخوان، پایین است (فصل ۱۲۷).

کم‌خونی ناشی از همولیز به اشکال متفاوتی می‌تواند ظهور کند. بعضی موارد، به صورت ناگهانی با یک حملهٔ حاد خودمحدودشوندهٔ همولیز داخل یا خارج عروقی تظاهر می‌کنند که این حالت، غالباً در بیماران مبتلا به همولیز خودایمن یا اختلالات ارثی مسیر امبدن ـ میرهوف[1] یا مسیر گلوتاتیون ردوکتاز دیده می‌شود. بیماران مبتلا به اختلالات ارثی مولکول هموگلوبین یا غشای گویچهٔ قرمز معمولاً شرح‌حال بالینی ویژهٔ روند بیماری را در تمام عمرشان دارند. مبتلایان به بیماری همولیتیک مزمن، مثل اسفروسیتوز ارثی، ممکن است عملاً نه با نشانه‌های کم‌خونی بلکه با عوارض منشأ گرفته از تخریب مزمن گویچه‌های قرمز، مانند سنگ‌های صفراوی علامتدار یا بزرگی طحال، تظاهر یابند. همچنین بیماران مبتلا به همولیز مزمن، در صورت تداخل یک روند عفونی با تولید گلبول‌های قرمز، مستعد بحران‌های آپلاستیک هستند.

تشخیص افتراقی یک پدیدهٔ همولیتیک حاد یا مزمن، به تلفیق دقیق سابقهٔ خانوادگی، الگوی تظاهر بالینی و، بسته به اینکه بیماری مادرزادی یا اکتسابی باشد، به بررسی دقیق گسترهٔ خون محیطی نیاز دارد. تشخیص دقیق ممکن است نیازمند آزمایشات تخصصی‌تر، مثل الکترفورز هموگلوبین یا غربالگری آنزیم‌های گویچهٔ قرمز باشد. نقایص اکتسابی در بقای گویچهٔ قرمز اغلب با واسطهٔ ایمنی هستند و برای تشخیص پادتن‌های همولیتیک یا تخریب گویچهٔ قرمز با واسطهٔ کپلمان، نیازمند انجام آزمایش آنتی‌گلبولین مستقیم یا غیرمستقیم یا عیار آگلوتینین سرد هستند (فصل ۱۲۹).

درمان کم‌خونی

اصل اول درمان این است که در موارد کم‌خونی خفیف تا متوسط تنها درصورتی که علت خاص بیماری مشخص شده است، باید درمان را شروع کرد. به ندرت، در شرایط حاد، کم‌خونی ممکن است آنچنان شدید باشد که قبل از تشخیص علت بیماری، ترانسفوزیون گویچه‌های قرمز ضروری باشد. شروع کم خونی چه حاد باشد چه تدریجی، انتخاب درمان مناسب باید براساس تعیین علت (یا علل) ثابت شدهٔ بیماری انجام شود. غالباً علت کم‌خونی، چند عاملی می‌باشد. مثلاً، یک بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید شدید که داروهای ضدالتهابی مصرف می‌کند، ممکن است دچار کم‌خونی ناشی از کاهش تولید به علت التهاب مزمن شود؛ همچنین ازدست‌دادن مزمن خون ناشی از خونریزی‌های گوارشی متناوب نیز در ایجاد کم‌خونی وی نقش داشته باشد. در هر شرایطی، ارزیابی وضعیت آهن بیمار قبل و طی درمان هر نوع کم‌خونی، حائز اهمیت می‌باشد. **انتقال خون در فصل ۱۳۸e و آهن‌درمانی در فصل ۱۲۶ مورد بحث قرار گرفته است؛ درمان کم‌خونی مگالوبلاستیک در فصل ۱۲۸ و درمان سایر موارد در فصول مربوطه (کم‌خونی سلول داسی‌شکل، فصل ۱۲۷؛ کم‌خونی همولیتیک، فصل ۱۲۹؛ کم‌خونی آپلاستیک و میلودیسپلاستیک، فصل ۱۳۰) مورد بحث قرار گرفته‌اند.**

روش‌های درمان کم‌خونی طی ۳۰ سال گذشته بطور چشمگیری گسترش یافته‌اند. در حال حاضر، درمان با استفاده از اجزای خون، در دسترس بوده و بی‌خطر می‌باشد. استفاده از EPO نوترکیب، به عنوان درمان کمکی در درمان کم‌خونی، زندگی بیماران دیالیزی مبتلا به نارسایی مزمن کلیه را دگرگون ساخته است و نیاز به تزریق خون را در بیماران سرطانی مبتلا به کم‌خونی که شیمی درمانی دریافت می‌کنند، کاهش داده است. درنهایت، بیماران مبتلا به اختلالات ارثی تولید گلوبین یا جهش در ژن گلوبین، مانند بیماری سلول داسی‌شکل، ممکن است از روش‌های ژن درمانی هدفمند سود ببرند (فصل ۹۱e).

پلی‌سیتمی

پلی‌سیتمی[2]، به صورت افزایش هموگلوبین به بالاتر از حدّ طبیعی تعریف می‌شود. این افزایش ممکن است واقعی و یا ظاهری (کاذب یا نسبی) ناشی از کاهش حجم پلاسما باشد. اصطلاح اریتروسیتوز نیز ممکن است بجای پلی‌سیتمی بکار رود، اما بعضی این دو اصطلاح را از هم متمایز می‌دانند. به عبارت دیگر، اریتروسیتوز، افزایش ثابت‌شدهٔ تودهٔ گویچه‌های قرمز را نشان می‌دهد در حالیکه پلی‌سیتمی، هرگونه افزایش گویچه‌های قرمز را مطرح می‌نماید. غالباً

1- Embden-Meyerhof pathway

2- polycythemia

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بیماران دچار پلی‌سیتمی، به‌طور اتفاقی با یافتن سطح بالای هموگلوبین یا هماتوکریت شناسایی می‌شوند. نگرانی از اینکه مبادا سطح هموگلوبین به‌طور غیرطبیعی بالا باشد در مقادیر ۱۷۰g/L (۱۷g/dL) برای مردان و ۱۵۰g/L (۱۵g/dL) برای زنان آغاز می‌شود. سطح هماتوکریت بالاتر از ۵۰٪ در مردان و بیش از ۴۵٪ در زنان ممکن است غیرطبیعی باشد. سطح هماتوکریت بیش از ۶۰٪ در مردان و بیش از ۵۵٪ در زنان، تقریباً همیشه با افزایش تودهٔ گویچه‌های قرمز همراه می‌باشد. با در نظر گرفتن اینکه دستگاه‌هایی که پارامترهای گویچه‌های قرمز را آزمایش می‌کنند، میزان هموگلوبین را به‌طور واقعی اندازه‌گیری کرده و میزان هماتوکریت با محاسبه به دست می‌آید، لذا سطح هموگلوبین شاخص بهتری می‌باشد.

یافته‌هایی که در شرح حال بیمار ممکن است در تشخیص افتراقی بیماری مفید باشد، عبارت‌اند از: سابقهٔ کشیدن سیگار، سکونت در ارتفاعات یا سابقهٔ ابتلا به بیماری مادرزادی قلب، توقف تنفس در خواب[1]، بیماری مزمن ریوی.

بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی ممکن است بدون علامت باشند یا علائم ناشی از افزایش تودهٔ گویچه‌های قرمز خون یا علائم مرتبط با روند بیماری زمینه‌ای که منجربه افزایش تودهٔ گلبول‌های قرمز شده را نشان دهند. علائم عمدهٔ ناشی از افزایش تودهٔ گویچه‌های قرمز مربوط به افزایش چسبندگی خون[2] و ایجاد ترومبوز (وریدی و شریانی) هستند زیرا چسبندگی خون در سطوح هماتوکریت بالاتر از ۵۵٪، به صورت لگاریتمی افزایش می‌یابد. تظاهرات بیماری، می‌تواند از ایسکمی انگشتان تا سندرم بود ـ کیاری[3] ناشی از ترومبوز ورید کبدی متغیر باشد. ترومبوزهای عروق شکمی مخصوصاً شایع هستند. علائم نورولوژیک از قبیل سرگیجه، وزوز گوش، سردرد و اختلالات بینایی نیز ممکن است رخ دهند. غالباً افزایش فشارخون وجود دارد. بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی[4] ممکن است در هنگام تماس با آب دچار خارش شوند و یا علایم مرتبط با بزرگی کبد و طحال را نشان دهند. این بیماران ممکن است به راحتی دچار کبودشدگی، خونریزی از بینی یا مجرای گوارش شوند. اولسر پپتیک شایع است. بیماران دچار هیپوکسمی، ممکن است با فعالیت خفیف دچار سیانوز شده و یا سردرد، اختلال عملکرد ذهنی و خستگی داشته باشند.

در معاینهٔ فیزیکی معمولاً چهرهٔ بیمار، گلگون است. وجود بزرگی طحال، به نفع پلی‌سیتمی حقیقی به عنوان تشخیص است (فصل ۱۳۱). وجود سیانوز یا شواهد شنت راست به چپ، وجود یک بیماری قلبی مادرزادی را که در بزرگسالی تظاهر کرده است (بخصوص تترالوژی فالوت یا سندرم ایزن منگر[5]) مطرح می‌کند (فصل ۲۳۶). افزایش چسبندگی خون، فشار شریان ریوی را افزایش می‌دهد؛ هیپوکسمی می‌تواند به افزایش مقاومت عروق ریوی منجر شود. این دو عامل می‌توانند باعث ایجاد کورپولمونل شوند.

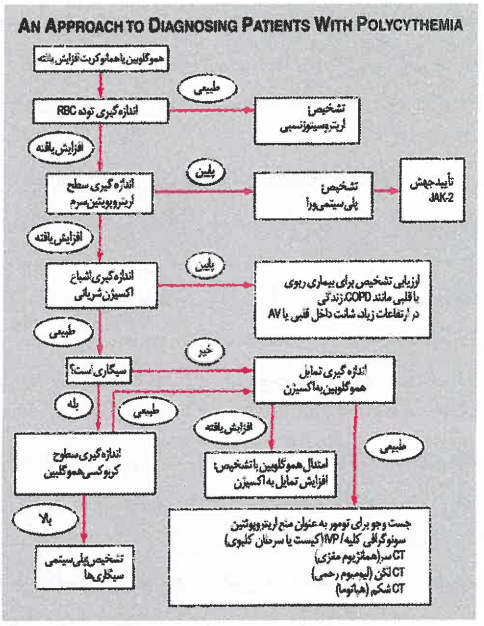
پلی‌سیتمی ممکن است کاذب بوده (ناشی از کاهش حجم پلاسما، سندرم Gaisbock)، یا منشأ آن اولیه و یا ثانویه باشد. علل ثانویه، همگی با افزایش سطح EPO همراه هستند؛ این افزایش سطح EPO ممکن است به صورت یک پاسخ فیزیولوژیک به هیپوکسی بافتی (بیماری ریوی، ارتفاع بالا، مسمومیت با منواکسیدکربن، اختلالات هموگلوبین از نوع میل ترکیبی بالا) یا به علت افزایش غیرطبیعی تولید EPO (کیست‌های کلیوی، تنگی شریان کلیوی، تومورهایی که بطور نابجا EPO تولید می‌کنند) رخ دهد. یک حالت نادر خانوادگی پلی‌سیتمی، با سطح طبیعی EPO و رسپتورهای EPO با پاسخدهی بالا به علت جهش، همراه است.

رویکرد به بیمار:
پلی‌سیتمی

همان‌طور که در شکل ۱۸-۷۷ نشان داده شده است، اولین مرحله در برخورد با بیمار، اثبات افزایش تودهٔ گویچه‌های قرمز با استفاده از روش رقیق‌سازی ایزوتوپ می‌باشد. این روش از طریق تزریق گویچه‌های قرمز خود بیمار که با ^{51}Cr نشاندار شده‌اند و اندازه‌گیری میزان فعالیت تشعشعی خون بیمار طی ۲ ساعت انجام می‌شود. درصورتی که مقدار تودهٔ گویچه‌های قرمز بیمار طبیعی باشد (کمتر از ۳۶mL/kg برای مردان و کمتر از ۳۲mL/kg برای زنان)، بیمار دچار پلی‌سیتمی کاذب یا نسبی است. اگر تودهٔ گویچه‌های قرمز افزایش یافته باشد (بیش از ۳۶mL/kg برای مردان و بیش از ۳۲mL/kg برای زنان)، سطح سرمی EPO باید اندازه‌گیری شود. درصورتی که میزان EPO پایین باشد یا اصلاً قابل ردیابی نباشد،

1- sleep apnea
2- hyperviscosity
3- Budd-Chairi syndrome
4- polycytemia vera
5- Eisenmenger syndrome

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱۸-۷۷. رویکرد به تشخیص افتراقی بیمارانی که هموگلوبین بالا دارند (پلی‌سایتمی احتمالی). AV= دهلیزی - بطنی؛ COPD= بیماری انسدادی مزمن ریوی؛ CT= توموگرافی کامپیوتری؛ EPO= اریتروپوئیتین؛ hct= هماتوکریت؛ hgb= هموگلوبین؛ IVP= پیلوگرم داخل وریدی؛ RBC= گویچه قرمز خون.

محتمل‌ترین تشخیص برای بیمار، پلی‌سیتمی حقیقی است. یک جهش در JAK-2 (Val617Phe)، عضو کلیدی سیتوکین‌ها در مسیر پیام‌دهی داخل سلولی، در ۹۵-۹۰٪ بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی یافت می‌شود. بسیاری از آنانی که این جهش ویژه JAK-2 را ندارند، در اگزون ۱۲ جهش دارند. به عنوان یک موضوع عملی، مراکز محدودی توده گویچه قرمز را در موارد هماتوکریت بالا ارزیابی می‌کنند. بررسی کوتاه مدت شامل اندازه‌گیری سطوح EPO، بررسی جهش JAK-2 و سونوگرافی شکمی برای ارزیابی اندازه طحال است. آزمایشاتی که از تشخیص پلی‌سیتمی ورا حمایت می‌کنند شامل تعداد گلبول سفید بالا، تعداد مطلق بازوفیل بالا و ترومبوسیتوز هستند.

درصورتی‌که سطح سرمی EPO بالا باشد، در مرحله بعد باید تعیین کرد افزایش مزبور حاصل یک پاسخ فیزیولوژیک نسبت به هیپوکسی است یا بدلیل تولید خودمختار EPO ایجاد شده است. بیمارانی که میزان اشباع اکسیژن شریانی آنها پایین است (۹۲٪<)، درصورتی که در ارتفاعات بالا زندگی نمی‌کنند، باید از نظر وجود بیماری قلبی یا ریوی مورد بررسی بیشتر قرار گیرند. بیماران دارای سطح اشباع اکسیژن طبیعی که سیگار می‌کشند، به علت جابجایی O_2 بوسیلهٔ CO ممکن است دارای سطح بالای EPO باشند. درصورتی که غلظت کربوکسی هموگلوبین (COHb) بالا باشد، تشخیص، پلی‌سیتمی ناشی از کشیدن سیگار می‌باشد. به این بیماران باید توصیه اکید شود که کشیدن سیگار را متوقف کنند. در بیمارانی که قادر به ترک سیگار نیستند، برای کنترل پلی‌سیتمی باید فصد خون[1] انجام شود. بیماران با اشباع اکسیژن طبیعی که سیگار نمی‌کشند، یا دارای هموگلوبین غیرطبیعی هستند که قادر به تحویل اکسیژن به بافتها نمی‌باشد (بررسی از نظر افزایش میل ترکیبی اکسیژن با هموگلوبین) و یا دارای منبع تولید EPO هستند که به مهار پس‌خوراند طبیعی پاسخ نمی‌دهد. بررسی بعدی با توجه به تشخیص‌های افتراقی تومورهای تولیدکننده EPO انجام می‌شود. هپاتوما، لیومیوم رحمی و سرطان یا کیست کلیوی همگی با انجام CT اسکن شکم و لگن قابل شناسایی هستند. همانژیوم‌های مخچه‌ای نیز ممکن است EPO تولید کنند، اما این تومورها با علائم و نشانه‌های موضعی عصبی تظاهر می‌کنند تا با علائم مرتبط با پلی‌سیتمی.

۷۸ خونریزی و ترومبوز

Barbara A. Konkle

سیستم هموستاز انسان تعادلی طبیعی بین نیروهای پیش‌برندهٔ انعقاد و ضدانعقادی برقرار می‌سازد. نیروهای پیش‌برندهٔ انعقاد شامل چسبندگی[2] و تجمع[3] پلاکتی و تشکیل لختهٔ فیبرین می‌باشند؛ نیروهای ضدانعقادی شامل

1- phlebotomy
2- adhesion
3- aggregation

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مهارگرهای طبیعی انعقاد و فیبرینولیز می‌باشند. در شرایط عادی، هموستاز به‌گونه‌ای تنظیم شده است که جریان خون را تضمین نماید؛ در عین حال این سیستم آمادگی آن را دارد که به سرعت خون را لخته کرده و جریان آن را متوقف سازد و مانع از خونریزی شود. پس از مهار موفقیت‌آمیز خونریزی، رگ آسیب‌دیده توسط سیستم بازسازی می‌شود تا جریان عادی خون برقرار شود. اجزای اصلی سیستم هموستاز که در هماهنگی کامل با یکدیگر عمل می‌نمایند عبارتند از: (۱) پلاکت‌ها و سایر اجزای سلولی خون مانند مونوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز خون؛ (۲) پروتئین‌های پلاسما (فاکتورهای انعقادی و فیبرینولیزی و مهارکننده‌های آنها)؛ و (۳) دیوارهٔ رگ.

مراحل هموستاز عادی

تشکیل توپی پلاکتی

در هنگام آسیب عروقی، پلاکت‌ها به محل آسیب که معمولاً سطح برهنه شدهٔ اینتیمای رگ می‌باشد، می‌چسبند. واسطهٔ اصلی چسبندگی پلاکتی، فاکتور فون ویلبراند (VWF) می‌باشد. فاکتور فون ویلبراند یک پروتئین بسپاری[1] درشت است که در پلاسما و مادهٔ زمینه‌ای خارج سلولی زیر اندوتلیوم دیوارهٔ رگ وجود دارد و به عنوان "چسب مولکولی" اولیه، استحکام کافی برای پایداری توپی پلاکتی در مقابل فشارهای برشی ایجاد می‌کند، که مانع از کنده شدن پلاکت‌ها در اثر فشار جریان خون می‌شود. از سوی دیگر، چسبندگی پلاکتی توسط اتصال مستقیم پلاکت‌ها به کلاژن زیر اندوتلیوم، از طریق گیرنده‌های خاص کلاژن موجود در سطح غشای پلاکتی، تسهیل می‌شود.

چسبندگی پلاکتی منجر به فعال‌سازی و تجمع پلاکتی در مرحلهٔ بعدی می‌شود. این فرایند توسط واسطه‌های هومورال پلاسما (مثل اپی‌نفرین، ترومبین)؛ واسطه‌های آزاد شده از پلاکت‌های فعال شده (مثل آدنوزین دی فسفات، سروتونین)؛ و مواد تشکیل‌دهندهٔ مادهٔ زمینه‌ای خارج سلولی دیواره رگ، که در تماس با پلاکت‌های چسبنده قرار می‌گیرند (مثل کلاژن، VWF)، تشدید و تقویت می‌شود. پلاکت‌های فعال شده، دچار واکنش رهاسازی می‌شوند که در طی آن محتویات خود را ترشح می‌کنند. این مواد، در پیشبرد تجمع پلاکتی و مهار فاکتورهای طبیعی ضدانعقادیِ سلول‌های اندوتلیوم، مؤثر هستند. در طی تجمع پلاکتی (تعامل پلاکت – پلاکت)، پلاکت‌های اضافه‌تر دیگری از گردش خون به محل آسیب عروقی فراخوانده می‌شوند که به تشکیل لختهٔ پلاکتی[2] مسدودکننده منجر می‌شود. شبکهٔ فیبرینِ در حال تشکیل، روی توپی پلاکتی کشیده شده و آن را در جای خود مستحکم[3] می‌کند.

فراوان‌ترین گیرنده در سطح پلاکت، مجموعهٔ گلیکوپروتئین IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) می‌باشد. فعال شدن پلاکت باعث تبدیل گیرندهٔ غیرفعال Gp IIb/IIIa به شکل فعال شده و آن را قادر به اتصال با فیبرینوژن و VWF می‌سازد. در سطح هر پلاکت حدود ۵۰,۰۰۰ جایگاه اتصال فیبرینوژن از نوع Gp IIb/IIIa وجود دارد، به این ترتیب پلاکت‌های فعال زیادی که در محل آسیب عروقی به کار گرفته شده‌اند می‌توانند به کمک شبکهٔ متراکم پل‌های فیبرینوژنی بین سلولی، به سرعت تجمع یافته و محل آسیب را مسدود کنند. از آنجایی که این گیرنده (Gp IIb/IIIa) واسطهٔ کلیدی در تجمع پلاکتی می‌باشد، به عنوان هدفی مؤثر در درمان ضد پلاکتی به شمار می‌رود.

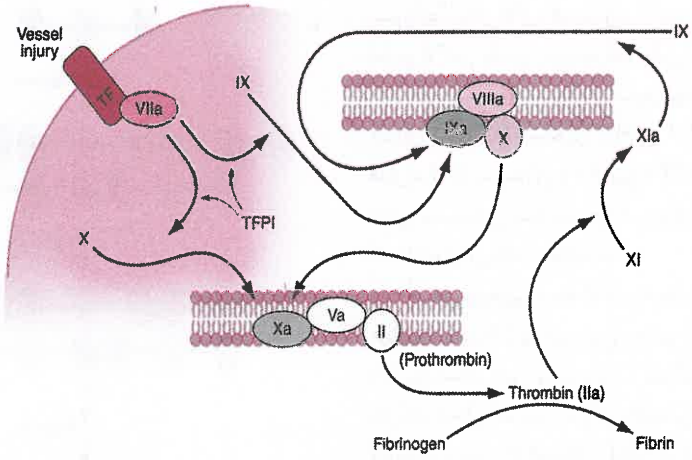
تشکیل لختهٔ فیبرین

پروتئین‌های انعقادی پلاسما (فاکتورهای تشکیل لخته) به‌طور معمول به شکل غیرفعال در پلاسما گردش می‌کنند. سلسله واکنش‌های پروتئین‌های انعقادی که منجر به تشکیل فیبرین می‌شود از قدیم به آبشار[4] تشبیه شده است. در گذشته دو مسیر کلاسیک انعقاد خون یعنی مسیر خارجی یا مسیر به اصطلاح فاکتور بافتی و مسیر داخلی یا مسیر فعال‌شدن تماسی[5] شرح داده می‌شد. امروزه می‌دانیم که انعقاد به‌طور معمول از طریق قرار گرفتن در معرض فاکتور بافتی (TF)[6] و فعال‌شدن مسیر کلاسیک خارجی آغاز می‌شود، اما از طریق اجزای مسیر کلاسیک داخلی به طور چشمگیری تقویت می‌شود (شکل ۱-۷۸). این واکنش‌ها در سطوح فسفولیپیدی، که معمولاً سطح غشای پلاکت فعال می‌باشد، انجام می‌پذیرند. آزمایش‌های انعقادی در آزمایشگاه می‌توانند به سایر عوامل تأثیرگذاری دلالت داشته باشند که تحت تأثیر ماهیت مصنوعی سیستم‌های in vitro استفاده می‌گردند (متن پایین را ملاحظه نمایید).

آغازگر فوری انعقاد، آسیب عروقی است که خون را در معرض فاکتور بافتی قرار می‌دهد. فاکتور بافتی عمدتاً در

1- multimeric
2- platelet thrombus
3- anchored
4- waterfall or cascade
5- contact activation
6- tissue factor

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۷۸. انعقاد با مواجهه فاکتور بافتی (TF) شروع می‌شود، که همراه با فاکتور VIIa (F)، فاکتور IX و فاکتور X را فعال می‌کنند و آنها نیز، به ترتیب، به وسیلهٔ فاکتور VIII و فاکتور V به عنوان کوفاکتور، منجر به تولید ترومبین و سپس تبدیل فیبرینوژن به فیبرین می‌گردند. ترومبین، با فعال کردن فاکتورهای XI، VIII و V، پیام (سیگنال) انعقادی را تقویت می‌کند. به محض تشکیل مجموعهٔ TF/FVIIa/FXa، مهارکنندهٔ مسیر فاکتور بافتی (TFPI)، مسیر TF/FVIIa را مهار می‌کند و باعث می‌شود انعقاد، از طریق FIX/FVIII، به حلقهٔ تقویتی وابسته شود. انعقاد به کلسیم نیاز دارد (نشان داده نشده) و روی غشاهای فسفولیپیدی، که معمولاً غشای پلاکت فعال شده هستند، رخ می‌دهد.

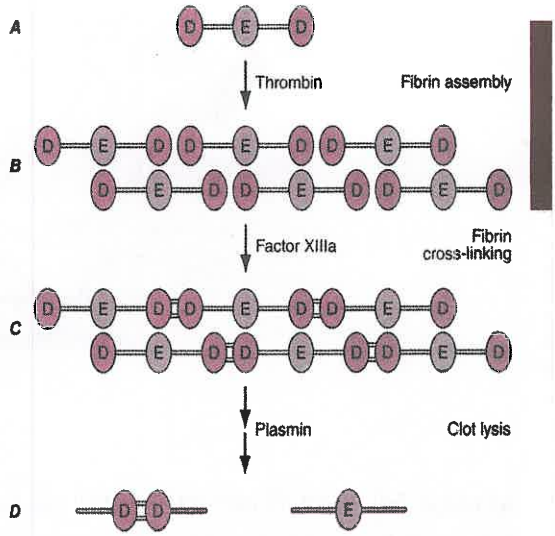
سطح اجزای سلولیِ مستقر در زیر اندوتلیوم دیوارهٔ رگ، مانند سلول‌های عضلانی صاف و فیبروبلاست‌ها عرضه می‌شود. فاکتور بافتی در ریز ذراتی[1] که احتمالاً از سلول‌های در گردش، مانند مونوسیت‌ها و پلاکت‌ها جدا شده‌اند، نیز وجود دارد. فاکتور بافتی به فاکتور VIIa که یک پروتئاز سرینی[2] است، متصل می‌شود و این مجموعه، فاکتور X را به فاکتور Xa تبدیل می‌کند. راه دیگر، فعال کردن فاکتور X بصورت غیرمستقیم از طریق تبدیل فاکتور IX به IXa می‌باشد که آن‌هم فاکتور X را فعال می‌کند. نقش فاکتور XI در هموستاز از طریق فعال شدن آن بوسیلهٔ فاکتور XIIa نیست، بلکه در اثر فعال شدن با ترومبین با پس‌خوراند مثبت است. بنابراین، نقش فاکتور XIa در گسترش و تقویت آبشار انعقاد است نه آغاز آن.

فاکتور Xa، که از طریق تأثیر مجموعهٔ فاکتور بافتی/فاکتور VIIa یا فاکتور IXa (به کمک فاکتور VIIIa به عنوان کوفاکتور) تشکیل می‌شود، پروترومبین را به ترومبین تبدیل می‌کند. ترومبین، پروتئاز اصلی سیستم انعقادی می‌باشد. کوفاکتور اصلی واکنش تبدیل پروترومبین به ترومبین، فاکتور Va می‌باشد. فاکتور Va، مثل فاکتور VIIIa، در اثر پروتئولیز محدود فاکتور V توسط ترومبین ایجاد می‌شود. ترومبین، آنزیمی چندکاره است که فیبرینوژن محلولِ پلاسما را به یک بافت[3] نامحلول به نام فیبرین، تبدیل می‌کند. بسپارسازی[4] فیبرین طی یک فرایند منظمِ ایجاد اتصالات بین مولکولی انجام می‌گیرد (شکل ۲-۷۸). ترومبین، همچنین فاکتور XIII (فاکتور پایدارساز فیبرین) را به فاکتور XIIIa تبدیل می‌کند که اتصالات متقاطع[5] کووالان ایجاد کرده و لختهٔ فیبرین را پایدار می‌سازد.

سرهم‌کردن فاکتورهای انعقادی روی سطوح فعال غشای سلول، سرعت واکنش آنها را بطور چشمگیری افزایش داده و لخته شدن خون را به موضع آسیب عروقی محدود می‌سازد. فسفولیپیدهای اسیدی، که اجزای حیاتی غشای سلولی هستند، در حالت عادی روی سطوح غشای سلول غیرفعال عرضه نمی‌شوند. اما، وقتی پلاکت‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیوم در اثر آسیب عروقی یا تحریک التهابی فعال می‌شوند، گروه‌های رأسی فسفولیپیدهای آنیونی غشا، که خاصیت پیش‌برندهٔ انعقاد دارند، به سطح این سلول‌ها منتقل شده یا به صورت جزئی از ریز ذرات رها می‌شوند تا

1- microparticles
2- serine protease
3- matrix
4- polymerization
5- cross link

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۲-۷۸. تشکیل فیبرین و حل شدن آن. (A) فیبرینوژن یک ساختمان ۳گرهی (trinodular) می‌باشد که از ۲ قطعهٔ (domains) D و یک قطعهٔ E تشکیل شده است. فعال شدن ترومبین منجر به قرارگرفتن پیش‌رشته‌ها (protofibrils) در کنار هم و اتصال منظم کناری آنها **(B)** با بندهای غیرکووالان می‌شود. فاکتور XIIIa باعث اتصال متقاطع قطعه‌های D در دومولکول مجاور می‌گردد **(C)**. تخریب فیبرین و فیبرینوژن (نشان داده نشده) توسط پلاسمین در قسمت‌های خاص صورت می‌گیرد و منجر به تشکیل محصولات تجزیهٔ فیبرین (یا فیبرینوژن) بینابینی می‌شود (نشان داده نشده). دوپارهای (D-Dimers) D محصول تخریب کامل فیبرین هستند **(D)**، که در آنها قطعه‌های D اتصالات متقاطع خود را حفظ کرده‌اند.

برای تقویت و پیشبرد واکنش‌های انعقادی پلاسما در دسترس قرار گیرند.

مکانیسم‌های ضدترومبوز

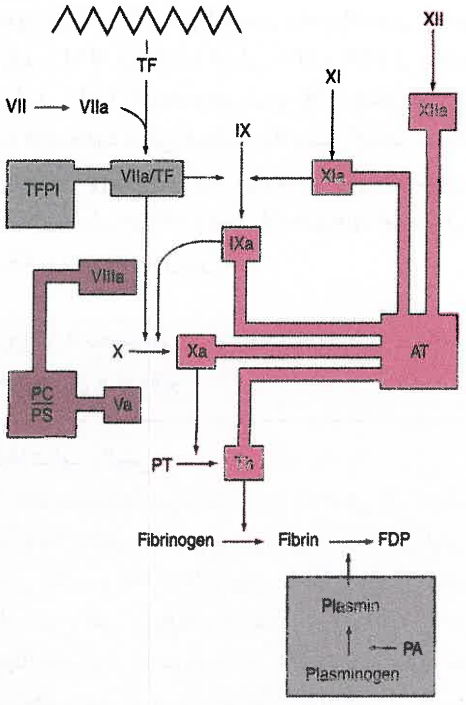
چندین مکانیسم ضدانعقادی فیزیولوژیک بطور هماهنگ عمل می‌کنند تا در شرایط عادی جلوی لخته شدن خون را بگیرند. این مکانیسم‌ها به‌گونه‌ای کار می‌کنند که خون حالت مایع خود را حفظ کرده و لخته به جایگاه‌های خاص آسیب عروقی محدود شود. سلول‌های اندوتلیوم خواص ضدانعقادی متعددی دارند. این سلول‌ها پروستاسیکلین، اکسید نیتریک و ectoADPase/CD39 تولید می‌کنند که اتصال، ترشح و تجمع پلاکت‌ها را مهار می‌کنند. سلول‌های اندوتلیوم فاکتورهای ضدانعقادی تولید می‌کنند که عبارتند از: پروتئوگلیکان‌های هپاران، آنتی‌ترومبین، مهارکنندهٔ مسیر فاکتور بافتی و ترومبومودیولین[1]. همچنین، سلول‌های اندوتلیوم مکانیسم‌های فیبرینولیز را، از طریق تولید فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی ۱، اروکیناز[2]، مهارکنندهٔ فعال‌ساز پلاسمینوژن و آنکسین-۲[3]، فعال می‌سازند. محل عمل مسیرهای ضدترومبوز فیزیولوژیک اصلی در شکل ۳-۷۸ نمایش داده شده است.

آنتی‌ترومبین (یا آنتی‌ترومبین III)، اصلی‌ترین مهارکنندهٔ پروتئازی ترومبین و سایر فاکتورهای انعقادی در پلاسما است. آنتی‌ترومبین، با تشکیل مجموعه‌ای بین جایگاه فعال آنزیم و مرکز واکنش‌دهندهٔ آنتی‌ترومبین، ترومبین و سایر فاکتورهای انعقادی فعال را خنثی می‌کند. سرعت تشکیل این مجموعه‌های غیرفعال‌کننده در حضور هپارین چندین هزار برابر افزایش می‌یابد. غیرفعال‌شدن ترومبین و سایر فاکتورهای انعقادی بوسیلهٔ آنتی‌ترومبین، بصورت فیزیولوژیک، روی سطوح عروقی انجام می‌گیرد. حضور گلیکوزامینوگلیکان‌ها، از جمله هپاران سولفات‌ها، روی سطوح عروقی انجام این واکنش‌ها را تسهیل[4] می‌کنند. کمبودهای ارثی در مقدار یا کیفیت آنتی‌ترومبین، فرد را مادام‌العمر مستعد ترومبوآمبولی وریدی می‌کند.

پروتئین C، گلیکوپروتئین پلاسمایی است که در صورت فعال شدن به وسیلهٔ ترومبین، به یک ضد انعقاد تبدیل می‌شود. فعال شدن پروتئین C به وسیلهٔ ترومبین، به‌طور فیزیولوژیک، روی ترومبومودیولین انجام می‌گیرد. ترومبومودیولین یک جایگاه اتصال خلال غشایی[5] از جنس پروتئوگلیکان برای ترومبین است که در سطح غشای سلول‌های اندوتلیوم قرار دارد. اتصال پروتئین C به گیرنده‌اش روی سلول‌های اندوتلیوم، آن را در مجاورت مجموعهٔ ترومبین - ترومبومودیولین قرار می‌دهد، در نتیجه، فعال شدن آن بطور مؤثرتری صورت می‌گیرد. پروتئین C فعال شده، با شکستن و غیرفعال نمودن فاکتورهای V و VIII فعال، به عنوان یک ضدانعقاد عمل می‌کند. این واکنش بوسیلهٔ کوفاکتوری به نام پروتئین S تسریع می‌گردد. پروتئین S، مانند پروتئین C گلیکوپروتئینی است که با کمک ویتامین K تحت تغییر پس از ترجمه[6] قرار می‌گیرد.

1- thrombomodulin
2- urokinase
3- annexin-2
4- catalyze
5- transmembrane
6- post translational modification

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۳-۷۸. محل اثر چهار مسیر ضدترومبوز اصلی: آنتی‌ترومبین (AT)؛ پروتئین C/S (PC/PS)؛ مهارکنندهٔ مسیر فاکتور بافتی (TFPI)؛ و سیستم فیبرینولیز شامل پلاسمینوژن، فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن (PA) و پلاسمین. PT= زمان پروترومبین؛ Th= ترومبین؛ FDP= محصولات تجزیهٔ فیبرین (یا فیبرینوژن).

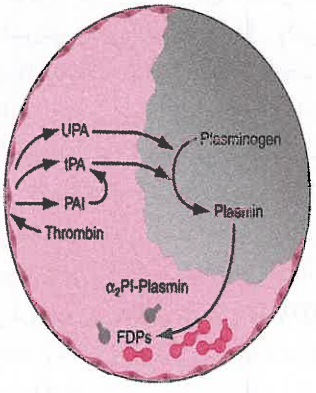
کمبودهای کمی یا کیفی پروتئین C یا پروتئین S، یا مقاومت به عملکرد پروتئین C فعال، به علت یک جهش خاص در جایگاه شکست هدف در فاکتور V (فاکتور V لیدن[1]) منجر به حالت‌های بیش انعقادپذیری[2] می‌گردد.

مهارکنندهٔ مسیر فاکتور بافتی (TFPI)، یک مهارکنندهٔ پروتئاز پلاسما است که انعقاد از مسیر خارجی آغاز شده توسط فاکتور بافتی را تنظیم می‌کند. TFPI مجموعهٔ TF/FVIIa/FXa را مهار می‌کند و اساساً جلوی آغاز فرایند انعقاد بوسیلهٔ TF/FVIIa را می‌گیرد. که سپس فرایند انعقاد به فعال شدن فاکتورهای XI و VIII توسط ترومبین، که یک "چرخهٔ تقویت‌کننده" ایجاد می‌کند، وابسته می‌شود. TFPI به لیپوپروتئین متصل می‌شود و هپارین می‌تواند آن را از سلول‌های اندوتلیوم، جایی که به گلیکوزوآمینوگلیکان‌ها متصل است، و از پلاکت آزاد سازد. آزاد شدن TFPI با واسطهٔ هپارین، احتمالاً در ایجاد اثر ضدانعقادی هپارین خرد نشده[3] و هپارین با وزن مولکولی کم نقش دارد.

سیستم فیبرینولیزی

هر مقدار ترومبین که بتواند از تأثیرات مهاری سیستم‌های ضدانعقادی فیزیولوژیک بگریزد، قادر است فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل کند. در پاسخ، به طور همزمان سیستم فیبرینولیز درونزاد فعال می‌شود تا فیبرین داخل عروقی را پاکسازی کرده، و جریان گردش خون را حفظ یا مجدداً برقرار کند. دقیقاً همانگونه که ترومبین آنزیم پروتئاز کلیدیِ سیستم انعقادی است، پلاسمین نیز آنزیم پروتئاز اصلیِ سیستم فیبرینولیز می‌باشد. پلاسمین، فیبرین را به محصولات تجزیهٔ فیبرین می‌شکند. طرح کلی فیبرینولیز و کنترل آن در شکل ۴-۷۸ نشان داده شده است.

فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن یعنی فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن نوع بافتی (tPA) و فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن نوع اروکیناز، پیوند Arg 560-Val 561 را در پلاسمینوژن می‌شکنند تا آنزیم فعال یعنی پلاسمین ایجاد کنند.



شکل ۴-۷۸. شکل شمایی سیستم فیبرینولیز. فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی (tPA) از سلول‌های اندوتلیوم آزاد شده، به لختهٔ فیبرین متصل می‌شود و پلاسمینوژن را به پلاسمین فعال تبدیل می‌کند. فیبرین اضافی بوسیلهٔ پلاسمین به محصولات تجزیهٔ فیبرین (FDPs) متمایز تجزیه می‌شوند. همهٔ پلاسمین آزاد به آنتی‌پلاسمین (α_2PI) α_2 متصل می‌شود. PAI= مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن، UPA= فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع اوروکیناز.

1- factor V Leiden
2- hypercoagulable
3- unfractionated heparin

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جایگاه‌های متصل‌شونده به لیزین در پلاسمین (و پلاسمینوژن) به آن اجازه می‌دهند که به فیبرین متصل شود، بنابراین فیبرینولیز فیزیولوژیک، "اختصاصی فیبرین" می‌باشد. هم پلاسمینوژن (از طریق جایگاه اتصال به لیزین) و هم tPA، تمایل خاصی به فیبرین دارند و در نتیجه به صورت انتخابی به لخته متصل می‌گردند. گردآوری یک مجموعهٔ سه‌تایی[1] متشکل از فیبرین، پلاسمینوژن و tPA، واکنش موضعی بین پلاسمینوژن و tPA را ارتقا داده و سرعت تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین را شدیداً می‌افزاید. به علاوه، تجزیهٔ نسبی فیبرین توسط پلاسمین، جایگاه‌های اتصالی جدیدی را روی لیزین انتهای کربوکسیل[2] قطعات فیبرین ایجاد می‌کند که در واکنش با پلاسمینوژن و tPA، فرایند فیبرینولیز را تشدید می‌کند. این امر، یک مکانیسم کاملاً مؤثر برای تولید موضعی پلاسمین روی لختهٔ فیبرین ایجاد می‌کند. سپس، لختهٔ فیبرین، سوبسترای پلاسمین برای تبدیل‌شدن به محصولات تجزیهٔ فیبرینی می‌شود.

طی فرایند فیبرینولیز، پلاسمین با شکستن فیبرین در جایگاه‌های خاص مولکول، منجر به تشکیل قطعات فیبرینی شاخص می‌گردد (شکل ۲-۷۸). جایگاه‌های شکست فیبرین توسط پلاسمین، همان جایگاه‌های شکست در فیبرینوژن می‌باشند. با اینحال، وقتی پلاسمین روی فیبرین، که اتصالات متقاطع کووالان ایجاد کرده عمل می‌کند D- دایمر[3] رها می‌شوند؛ پس می‌توان D- دایمر را، به عنوان یک آزمون نسبتاً اختصاصیِ تجزیهٔ فیبرین (نه فیبرینوژن)، در پلاسما اندازه‌گیری کرد. روش‌های اندازه‌گیری D- دایمر می‌توانند به عنوان نشانگرهای حساس تشکیل لخته به کار روند. برخی از این روش‌ها، برای استفادهٔ بالینی در رد تشخیص ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) و آمبولی ریوی در گروه‌های خاصی از بیماران، تأیید شده‌اند. به علاوه اندازه‌گیری D- دایمر می‌تواند برای تعیین ریسک ترومبوآمبولی وریدی مکرر (VTE) بیماران به ویژه زنان در یک ماه پس از قطع آنتی‌کوآگولانت که برای درمان ایدیوپاتیک داده شده بود استفاده گردد. سطوح D- دایمر ممکن است در افراد مسن در غیاب VTE بالا باشد.

تنظیم فیزیولوژیک فیبرینولیز عمدتاً در سه سطح انجام می‌گیرد: (۱) مهارگرهای فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن (PAIs)، مخصوصاً PAI1 و PAI2، فعال‌کننده‌های فیزیولوژیک پلاسمینوژن را مهار می‌کنند، (۲) مهارکننده فیبرینولیز که با ترومبین قابل فعال شدن است (TAF1[4])، فیبرینولیز را محدود می‌کند و (۳) آنتی‌پلاسمین α_2، پلاسمین را مهار می‌کند. PAI1 مهارکنندهٔ اصلی tPA و uPA در پلاسما می‌باشد. TAF1 باقیمانده‌های لیزین N- ترمینال فیبرین را که در محدود کردن فعالیت پلاسمین کمک می‌کند، می‌شکند. آنتی‌پلاسمین α_2، مهارکنندهٔ اصلی پلاسمین در پلاسمای انسان می‌باشد و همهٔ پلاسمین‌های غیرمتصل به لختهٔ فیبرین را غیرفعال می‌کند.

رویکرد به بیمار: خونریزی و ترومبوز

تظاهرات بالینی

اختلالات هموستاز می‌توانند ارثی یا اکتسابی باشند. یک شرح حال دقیق شخصی و خانوادگی در مشخص کردن زمان علایم و احتمال ارثی بودن اختلال، نقش کلیدی دارد. شرح حال سرنخ‌هایی از شرایط زمینه‌ای، که در ایجاد خونریزی یا ترومبوز دخیل بوده‌اند، به دست می‌دهد. ضمناً، شرح حال می‌تواند سرنخ‌هایی راجع به علت بیماری به دست دهد؛ مثلاً با مشخص کردن: (۱) محل خونریزی (مخاطی و/یا مفصلی) یا محل ترومبوز (شریانی و/یا وریدی) و (۲) اینکه آیا یک استعداد زمینه‌ای به خونریزی یا انعقاد، با شرایط طبی دیگر یا تجویز داروها یا مکمل‌های تغذیه‌ای تشدید شده است.

شرح حال خونریزی سابقهٔ خونریزی، مهم‌ترین عامل پیشگویی‌کنندهٔ خطر خونریزی است. در بررسی یک بیمار از نظر اختلال خونریزی دهنده، شرح حال شرایط پرخطر، شامل جراحی‌های گذشته باید بررسی شود. آیا بیمار سابقه‌ای از خونریزی خودبه‌خودی یا خونریزی در اثر تروما یا جراحی می‌دهد؟ خونریزی داخل مفصلی[5] خودبه‌خودی، علامت مشخصهٔ کمبود متوسط تا شدید فاکتور VIII و فاکتور IX و ندرتاً کمبود سایر فاکتورهای انعقادی است. علایم خونریزی مخاطی بیشتر نشانگر اختلال پلاکتی زمینه‌ای یا بیماری فون‌ویلبراند (VWD) است که اصطلاحاً به آن‌ها اختلالات

1- ternary complex
2- carboxy terminus
3- D-dimers
4- thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAF1)
5- hemarthroses

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

هموستاز اولیه یا اختلالات تشکیل توپی‌پلاکتی گفته می‌شود. اختلالات درگیرکنندهٔ هموستاز اولیه در جدول ۱-۷۸ نشان داده شده‌اند.

نوعی از رتبه‌بندی خونریزی به عنوان روشی برای تعیین احتمال وجود بیماری VWD تیپ I به تأیید رسیده است.

(international society on thrombosis and heamosotasis bleeding assessment tool [www.isth.org/resource/resmgr/ssc/isth-ssc_bleeding_assessment.pdf])

این روش در رد تشخیص اختلال خونریزی‌دهنده بیشترین فایده را دارد و از درخواست آزمایشات غیرلازم خودداری می‌نماید. یک مطالعه نشان داد که رتبه خونریزی پایین (۳≤) و زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شد aPTT نرمال، ارزش اخباری ۹۹/۶ درصد برای تشخیص VWD دارد. نشانه‌های خونریزی که به طور شایع در بیماران مبتلا به اختلالات خونریزی‌دهنده وجود دارد عبارتند از: طولانی‌شدن خونریزی متعاقب عمل جراحی، اعمال دندانپزشکی و کشیدن دندان و/یا پس از تروما، منوراژی یا خونریزی پس از زایمان، و خون‌مردگی‌های وسیع (که اغلب به عنوان توده توصیف می‌شود).

کبودشدگی آسان و منوراژی شکایت‌های شایعی هستند که در بیماران دارای اختلالات خونریزی‌دهنده و یا فاقد این اختلالات دیده می‌شوند. کبودشدگی آسان همچنین به عنوان یکی از نشانه‌های بیماری بدون وجود هیچ اختلال انعقادی واضحی مطرح می‌باشد؛ در واقع این شرایط در اثر ناهنجاری‌های عروق خونی یا بافت‌های نگه‌دارندهٔ آنها ایجاد می‌گردد. در سندرم اهلرز ـ دانلوس[1]، ممکن است خونریزی پس از ضربه و یک سابقه از قابلیت اکستانسیون بیش از حد مفصل وجود داشته باشد. سندرم کوشینگ، مصرف طولانی‌مدت استروئید و پیری، موجب تغییراتی در پوست و بافت زیرجلدی می‌شوند، بطوریکه با ضربات جزیی خونریزی زیرجلدی اتفاق می‌افتد. این حالت **پورپورای پیری** نامیده می‌شود.

خون دماغ، بخصوص در کودکان و در آب و هوای خشک، علامت شایعی می‌باشد و ممکن است نشانگر بیماری خونریزی دهندهٔ زمینه‌ای نباشد. با این وجود، خون دماغ شایع‌ترین علامت بیماری تلانژکتازی خونریزی‌دهندهٔ ارثی و بیماری فون ویلبراند در پسران است. فقدان الگوی فصلی و خونریزی‌هایی که به ارزیابی و درمان طبی، مثل کوتر، نیاز پیدا می‌کنند، سرنخ‌هایی به‌دست می‌دهند که نشان می‌دهد خون دماغ، علامتی از بیماری خونریزی دهندهٔ زمینه‌ای است. خونریزی با جوانه زدن دندان‌های شیری، در بچه‌های دچار اختلالات خونریزی دهندهٔ شدیدتر، مثل هموفیلی متوسط و شدید، دیده می‌شود. این پدیده، در بچه‌های مبتلا به بیماری خونریزی‌دهندهٔ خفیف شایع نیست. بیمارانی که اختلال هموستاز اولیه (چسبندگی پلاکتی) دارند، پس از تمیزکاری‌های دندان و سایر اعمالی که مستلزم دستکاری لثه می‌باشد، خونریزی بیشتری دارند.

منوراژی، بطور کمّی، با از دست دادن بیش از ۸۰ سی‌سی خون در هر چرخهٔ قاعدگی تعریف می‌شود. این

جدول ۱-۷۸ اختلالات هموستاز اولیه (تویی پلاکتی)

نقایص چسبندگی پلاکتی
بیماری فون ویلبراند (von Willebrand disease)
سندرم برنارد سولیر (Bernard Soulier syndrome) (فقدان یا نقص عملکرد GpIb-IX-V)
نقایص تجمع پلاکتی
ترومباستنی گلانزمن (Glanzmann's Thrombasthenia) (فقدان یا عملکرد معیوب GpIIbIIIa)
فقدان فیبرینوژن (آفیبرینوژنمی)
نقایص ترشح پلاکتی
کاهش فعالیت سیکلواکسیژناز
القا شده توسط داروها (آسپرین، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی)
ارثی
نقایص حوضچهٔ ذخیرهٔ گرانول
ارثی
اکتسابی
نقایص غیراختصاصی ارثی ترشحی
تأثیر داروهای غیراختصاصی
اورمی
پوشیده شدن پلاکت (مثلاً با پاراپروتئین، پنی‌سیلین)
نقص فعالیت انعقادی پلاکت
سندرم اسکات (Scott's syndrome)

1- Ehlers-Danlos

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

تعریف، برمبنای مقدار خونی است که اگر از دست برود باعث کم‌خونی فقر آهن می‌گردد. شکایت از قاعدگی شدید، یک برداشت فردی[1] بوده و ارتباط اندکی با از دست دادن مقدار زیاد خون دارد. یافته‌هایی که تشخیص منوراژی را پیش‌بینی می‌کنند عبارتند از: خونریزی که منجر به کم‌خونی فقر آهن شده یا نیاز به انتقال خون پیدا کند، خروج لخته‌هایی با قطر بزرگتر از ۱ اینچ، و تعویض بیش از یک تامپون یا نوار بهداشتی در هر ساعت. منوراژی، در زنانی که اختلالات خونریزی دهندهٔ زمینه‌ای دارند، علامت شایعی است و در اکثر زنان مبتلا به VWD و کمبود فاکتور XI و حاملین علامت‌دار هموفیلی گزارش شده است. زنان مبتلا به اختلالات خونریزی‌دهندهٔ زمینه‌ای به احتمال زیاد خونریزی‌های دیگری ازجمله خونریزی پس از کشیدن دندان، خونریزی پس از جراحی و خونریزی پس از زایمان دارند. شروع منوراژی از زمان اولین قاعدگی، در این زنان، بسیار محتمل‌تر از زنانی است که منوراژی به علل دیگر دارند.

در زنانی که اختلالات خونریزی دهندهٔ زمینه‌ای دارند، خونریزی پس از زایمان[2] (PPH) علامت شایعی است. در زنان مبتلا به بیماری VWF تیپ I و ناقلین علامتدار هموفیلی که در آنها سطوح VWF و فاکتور VIII معمولاً در طی حاملگی طبیعی می‌شود، PPH ممکن است با تأخیر رخ دهد. زنانی که سابقه خونریزی پس از زایمان دارند در خطر بالای عود در حاملگی‌های بعدی هستند. پارگی کیست‌های تخمدان همراه با خونریزی داخل شکمی نیز در زنان با اختلال خونریزی‌دهندهٔ زمینه‌ای گزارش شده است.

لوزه‌برداری[3]، چالش هموستازی بزرگی است، زیرا مکانیسم‌های هموستازی بدون نقص، برای جلوگیری از خونریزی بیش از حد از بستر لوزه‌ها، ضروری می‌باشند. خونریزی از محل لوزه‌برداری می‌تواند مدت کوتاهی پس از جراحی یا در حدود ۷ روز پس از عمل، با از دست رفتن بافت جوشگاهیِ محل عمل، رخ دهد. خونریزی تأخیری مشابهی، پس از پولیپ‌برداری کولون توسط کوتر دیده می‌شود. خونریزی گوارشی و ادرار خونی، معمولاً به علت یک ضایعهٔ آسیب‌شناختی زمینه‌ای روی می‌دهند. بنابراین، حتی در بیماران دچار اختلالات خونریزی دهندهٔ شناخته شده، باید اقداماتی برای بررسی و درمان محل خونریزی انجام گیرد. بیماری فون ویلبراند، بخصوص نوع ۲ و ۳، با آنژیودیسپلازی روده و خونریزی گوارشی همراهی داشته است.

خونریزی‌های داخل مفصلی و هماتوم‌های عضلانی خودبه‌خود، مشخصهٔ کمبود مادرزادی متوسط یا شدید فاکتور VIII یا IX می‌باشند. این حالت‌ها، همچنین در کمبود متوسط و شدید فیبرینوژن، پروترومبین و فاکتورهای V، VII و X دیده می‌شوند. خونریزی‌های داخل مفصلی خودبه‌خودی، به جز بیماری فون ویلبراند شدید با سطوح فاکتور VIII پایین‌تر از ۵ درصد، در سایر اختلالات خونریزی‌دهنده به‌ندرت دیده می‌شوند. خونریزی‌های عضلانی و بافت نرم در کمبود اکتسابی فاکتور VIII نیز شایع هستند. خونریزی به داخل یک مفصل منجر به درد شدید و تورم مفصل، به همان میزان از دست‌رفتن عملکرد آن می‌شود، اما به ندرت، با تغییر رنگ به علت کبودی در اطراف مفصل همراه می‌باشند. محل‌های خونریزی تهدیدکنندهٔ حیات عبارتند از: خونریزی داخل حلق دهانی[4]، جایی که خونریزی می‌تواند باعث انسداد راه هوایی شود؛ خونریزی داخل سیستم عصبی مرکزی و خونریزی در خلف صفاق. خونریزی سیستم عصبی مرکزی، عامل اصلی مرگ‌های منتسب به خونریزی، در بیماران مبتلا به کمبودهای مادرزادی و شدید فاکتورهای انعقادی می‌باشد.

اثرات خونریزی دهندهٔ داروها و مکمل‌های غذایی

آسپرین و سایر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، سیکلواکسیژناز ۱ را مهار کرده و هموستاز اولیه را مختل می‌کنند. این داروها می‌توانند باعث تشدید خونریزی از یک علت دیگر، یا حتی آشکار شدن یک اختلال خونریزی دهندهٔ خفیفِ از پیش پنهان، مثل بیماری فون ویلبراند، شوند. به هر حال، همهٔ NSAID ها می‌توانند باعث وقوع خونریزی گوارشی گردند که در بیماران با اختلالات خونریزی دهندهٔ زمینه‌ای، می‌تواند بسیار شدیدتر باشد. تأثیر آسپرین روی عملکرد پلاکت، آنچنانکه با تجمع سنجی[5] ارزیابی شده است، می‌تواند تا ۷ روز تداوم یابد. گرچه، پس از ۳ روز از آخرین دوز، به

1- subjective
2- post partum hemorrhage (PPH)
3- tonsillectomy
4- oropharynx
5- aggregometry

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

سطح طبیعی برمی‌گردد. تأثیر سایر NSAID ها کوتاه‌تر است چون با قطع دارو اثر مهارکنندگی برگشت می‌نماید. تینوپیریدین‌ها[1] (clopidogrel و prasugrel) تجمع پلاکتی را با واسطهٔ ADP مهار می‌کنند و می‌توانند مانند NSAIDها باعث ایجاد علایم خونریزی شوند و یا آن را تشدید نمایند.

بسیاری از مکمل‌های گیاهی می‌توانند عملکرد هموستازی را مختل کنند (جدول ۲-۷۸). برخی، بیش از دیگران، به‌طور قانع‌کننده‌تری با خطر خونریزی همراه بوده‌اند. مکمل‌های روغن ماهی یا اسیدهای چرب امگا -۳ تغلیظ شده، فعال شدن پلاکت را مختل می‌کنند. آنها زیست شیمی پلاکت را به‌گونه‌ای تغییر می‌دهند که PGI3 و ترومبوکسان A3 بیشتری تولید کنند. PGI3، مهارکنندهٔ پلاکتی قوی‌تری از پروستاسیکلین (PGI2)، و ترومبوکسان A3، فعال‌کنندهٔ پلاکتی ضعیف‌تری از ترومبوکسان A2، می‌باشد. در واقع، رژیم‌های غذایی که به‌طور طبیعی غنی از اسیدهای چرب امگا ۳ می‌باشند، می‌توانند باعث طولانی‌شدن زمان سیلان[2] شده و تجمع پلاکتی را غیرعادی سازند، اما، خطر خونریزی واقعی قابل انتساب به آنها روشن نیست. به نظر می‌رسد ویتامین E، تجمع پلاکتی با واسطهٔ پروتئین کیناز C و تولید اکسید نیتریک را مهار می‌کند. در بیمارانی که کبودی یا خونریزی توجیه نشده دارند، بازبینی داروها و مکمل‌های جدید و قطع آنهایی که ممکن است با خونریزی مرتبط باشند، عقلانی است.

بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای که عامل یا تشدیدکنندهٔ استعداد به خونریزی می‌باشند

اختلالات خونریزی‌دهندهٔ اکتسابی معمولاً ثانویه به بیماری سیستمیک یا مرتبط با آن می‌باشند. به همین دلیل، ارزیابی بالینی بیماری با استعداد خونریزی، باید شامل بررسی برای یافتن شواهد بیماری زمینه‌ای باشد. کبودی یا خونریزی مخاطی ممکن است اولین شکایت در بیماری کبدی، اختلال شدید کلیوی، کم‌کاری تیروئید، پاراپروتئینمیاها یا آمیلوئیدوز و شرایطی که به نارسایی مغز استخوان می‌انجامند، باشد. همهٔ فاکتورهای انعقادی در کبد ساخته می‌شوند و نارسایی کبدی منجر به کمبود مرکب فاکتورها می‌شود. این امر، اغلب با کاهش پلاکت به علت بزرگی طحال در اثر پرفشاری باب، تشدید می‌گردد. فاکتورهای انعقادی II، VII، IX، X و پروتئین‌های C، S و Z برای تغییر پس از ترجمه، وابسته به ویتامین K هستند. با وجودی که ویتامین K در هر دوی جریان‌های پیش‌برندهٔ انعقاد و ضدانعقادی مورد نیاز می‌باشد، اما فنوتیپ کمبود ویتامین K یا اثر وارفارین روی انعقاد، خونریزی است. شمارش طبیعی پلاکت خون ۱۵۰,۰۰۰-۴۵۰,۰۰۰ در میکرولیتر است. کاهش پلاکت به علت کاهش تولید، افزایش تخریب و/یا جداافتادن[3] است. با وجودی که خطر خونریزی، بسته به علت کاهش پلاکت تا حدودی متغیر است، اما کاهش پلاکت به تنهایی، به ندرت در شمارش‌های کمتر از ۵۰,۰۰۰ در میکرولیتر منجر به خونریزی می‌گردد و معمولاً خونریزی تا افت شمارش پلاکت به زیر ۲۰,۰۰۰-۱۰,۰۰۰ در میکرولیتر بروز نمی‌کند. همهٔ اختلالات انعقادی[4]

جدول ۲-۷۸ مکمل‌های گیاهی که با افزایش خونریزی همراهند

گیاهان با فعالیت ضدپلاکتی بالقوه
Ginkgo زینکو *(Ginkgo biloba L.)*
Garlic سیر *(Allium sativum)*
Bilberry قره‌قاط *(Vaccinium myrtillus)*
Ginger زنجبیل *(Gingiber officinale)*
Dong quai دون کوای *(Angelina sinensis)*
Fever few گاو چشم *(Tanacetum parthenium)*
Asian Ginseng جنسینگ آسیایی *(Panax ginseng)*
American Ginseng جنسینگ آمریکایی *(Panax quinquefolius)*
Siberian Ginseng/eleuthero جنسینگ سیبریایی *(Eleutherococcus senticosus)*
Tumeric زردچوبه *(Circuma longa)*
Meadow sweet ریش بز *(Filipendula ulmaria)*
Willow بید *(salix spp.)*
گیاهان حاوی کومارین
Motherworth دم شیر *(Leonurus cardiaca)*
Chamomile بابونه *(Matricaria recutita, Chamaemelum nobile)*
Horse chestnut شاه‌بلوط هندی *(Aesculus hippocastanum)*
Red clover شبدر قرمز *(Trifolium pratense)*
Fenugreek شنبلیله *(Trigonella foenum-graecum)*

1- Thienopyridines
2- bleeding time
3- sequestration
4- coagulopathy

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

همزمان، مانند آنچه در نارسایی کبد یا انعقاد منتشر دیده می‌شود؛ عفونت؛ داروهای مهارکنندهٔ پلاکت؛ و بیماری‌های زمینه‌ای، قادر به افزایش خطر خونریزی در بیمار مبتلا به کاهش پلاکت هستند. بیشتر اقدامات[1] را می‌توان در بیمار با شمارش پلاکت ۵۰,۰۰۰ در میکرولیتر انجام داد. سطح پلاکت مورد نیاز برای جراحی ماژور به نوع عمل و شرایط طبی زمینه‌ای بیمار بستگی دارد، هر چند شمارش پلاکت حدود ۸۰,۰۰۰ در میکرولیتر احتمالاً کافی است.

سابقهٔ ترومبوز

خطر ترومبوز، مانند خطر خونریزی، تحت تأثیر هر دوی عوامل ژنتیکی و محیطی می‌باشد. عامل خطر اصلی برای ترومبوز شریانی، آترواسکلروز است. در حالیکه عوامل خطر برای ترومبوز وریدی بی‌حرکتی، جراحی، شرایط طبی زمینه‌ای مثل بدخیمی، داروها مثل درمان هورمونی، چاقی، و استعداد ژنتیکی می‌باشند. عواملی که خطر ترومبوز وریدی و خطر ترومبوز وریدی و شریانی، هر دو را افزایش می‌دهند، در جدول ۳-۷۸ نمایش داده شده‌اند.

مهمترین نکته در شرح حال مربوط به ترومبوز وریدی این است که آیا واقعهٔ ترومبوز، بدون علت[2] (یعنی بدون هیچ عامل تسریع‌کنندهٔ واضح) بوده یا یک واقعهٔ تسریع شده بوده است. در بیماران بدون ابتلا به بدخیمی زمینه‌ای، رخداد یک واقعهٔ بدون علت قوی‌ترین پیشگویی‌کنندهٔ عود ترمبوآمبولی وریدی است. بیمارانی که شرح حال مبهمی از ترومبوز می‌دهند، سابقهٔ درمان با وارفارین، بر رخ دادن یک DVT در گذشته دلالت دارد. سن، عامل خطر مهمی برای ترومبوز وریدی است؛ خطر DVT به ازای سپری شدن هر دههٔ عمر افزایش می‌یابد؛ بروز DVT در اوایل کودکی در حدود ۱ به ۱۰۰,۰۰۰ در سال است که به ۱ به ۲۰۰ در سال در هشتاد ساله‌ها افزایش می‌یابد. سابقهٔ خانوادگی، در مشخص کردن اینکه آیا استعداد ژنتیکی وجود دارد و اینکه این استعداد چقدر قوی است، می‌تواند کمک‌کننده باشد. یک ترومبوفیلی ژنتیکی که افزایش خطر نسبتاً کوچکی ایجاد می‌کند، مثل هتروزیگوت بودن برای پروترومبین G20210A یا جهش فاکتور V لیدن، می‌تواند در فرد مسنی که تحت عمل جراحی پرخطری قرار خواهد

جدول ۳-۷۸ عوامل خطرساز برای ترومبوز

وریدی	وریدی و شریانی
ارثی	**ناشناخته**[a]
فاکتور V لیدن	افزایش فاکتور XI, IX, II
پروترومبین G20210A	افزایش مهارکنندهٔ فیبرینولیز فعال شونده با ترومبین (TAFI)
نقص آنتی‌ترومبین	کاهش مهارکنندهٔ مسیر فاکتور بافتی (TFPI)
نقص پروتئین C	**ارثی**
نقص پروتئین S	هوموسیستینوری
فاکتور VIII افزایش یافته	دیس فیبرینوژنمی
اکتسابی	**مختلط (ارثی و اکتسابی)**
سن	هیپرهوموسیستئینمی
ترومبوز قبلی	**اکتسابی**
بی‌حرکت ساختن	بدخیمی
جراحی بزرگ	سندرم پادتن ضدفسفولیپید
بارداری و دوران پس از وضع حمل	هورمون‌درمانی
بستری‌شدن	پلی‌سیتمی ورا
چاقی	ترومبوسیتمی اساسی
عفونت	هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه
مقاومت به پروتئین C فعال، غیرژنتیک	پوربورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک
سیگارکشیدن	ترومبوسیتوپنی در اثر هپارین
	انعقاد منتشر داخل عروقی

a. ارثی یا اکتسابی بودن مشخص نیست.

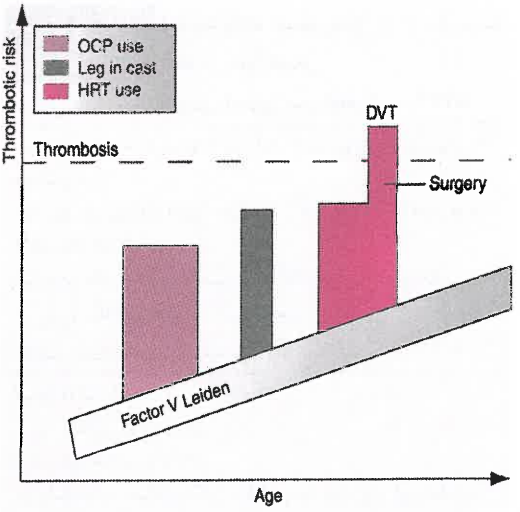
گرفت، یک تعیین‌کنندهٔ خطر نسبتاً جزیی به شمار آید. همچنانکه در شکل ۵-۷۸ نمایش داده شده است، اغلب بیش از یک عامل در یک واقعهٔ ترومبوزی دخیل می‌باشند. عوامل مستعدکننده باید به دقت ارزیابی شوند تا خطر ترومبوز مجدد مشخص شده و با مدنظر قرار دادن خطر خونریزی در بیمار، طول مدت درمان ضدانعقادی تعیین شود. برای مشخص شدن نیاز بیمار و اعضای خانواده به انجام آزمایش از نظر ترومبوفیلی‌های ژنتیکی، باید همان دقت لحاظ شود.

بررسی آزمایشگاهی

شرح حال و معاینهٔ بالینی دقیق، اجزای ضروری در بررسی خطر خونریزی و ترومبوز هستند. استفاده از

1- procedures 2- idiopathic

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۵-۷۸. خطر ترومبوز در طول زمان. خطر ترومبوز یک فرد در طول زمان به شکل نمادین نشان داده شده است. جهش فاکتور V لیدن به‌طور "نظری" یک افزایش خطر مداوم ایجاد می‌کند. خطر ترومبوز با افزایش سن بیشتر می‌شود و به صورت متناوب با مصرف ضدبارداری خوراکی (OCP) یا جایگزینی هورمون (HRT) افزایش می‌یابد. سایر وقایع می‌توانند خطر را بیش از پیش افزایش دهند. در بعضی نقاط، خطر تجمعی ممکن است به آستانهٔ ترومبوز رسیده و منجر به ترومبوز ورید عمقی (DVT) شود. توجه: بزرگی و مدت خطر نشان داده شده در تصویر فقط برای تمثیل بوده و دقیقاً منعکس‌کنندهٔ خطر نسبی، که با مطالعات بالینی به دست آمده، نمی‌باشد.

آزمون‌های آزمایشگاهی، مکمل ارزیابی بالینی هستند ولی نمی‌توانند جایگزین آن باشند. هیچ آزمونی نمی‌تواند یک ارزیابی همه جانبه از هموستاز به‌دست دهد. زمان سیلان برای ارزیابی خطر خونریزی به کار رفته است؛ با وجود این، زمان سیلان نمی‌تواند خطر خونریزی در جراحی را پیش‌بینی کند و برای این مورد، توصیه نمی‌شود. PFA-100 ابزاری است که انعقاد وابسته به پلاکت را در شرایط جریان خون می‌سنجد. این ابزار برای اختلالات پلاکتی و VWD از زمان سیلان حساس‌تر و اختصاصی‌تر است. با این‌حال، برای رد کردن اختلالات خونریزی‌دهندهٔ خفیف زمینه‌ای به قدر کافی حساس نیست. زمان‌های بسته شدن PFA-100 در بیماران با برخی اختلالات پلاکتی ارثی و نه همه آنها طولانی است. همچنین، کارایی این ابزار برای پیش‌بینی خطر خونریزی به‌طور آینده‌نگر مورد ارزیابی قرار نگرفته است.

برای آزمایشات معمول[1] قبل از جراحی و دیگر اقدامات، یک زمان پروترومبین غیرعادی می‌تواند بیماری کبدی یا کمبود ویتامین K را، که قبلاً مورد توجه قرار نگرفته است، مشخص کند. مطالعات، مفیدبودن یک آزمایش زمان ترومبوپلاستین فعال شدهٔ نسبی (aPTT) را، در ارزیابی‌های قبل از عمل بیمارانی که سابقهٔ خونریزی ندارند، تأیید نکرده است. استفادهٔ اصلی از آزمایش انعقادی، برای تأیید وجود اختلال خونریزی‌دهنده و نوع آن، در بیماری است که شرح حال مشکوک دارد.

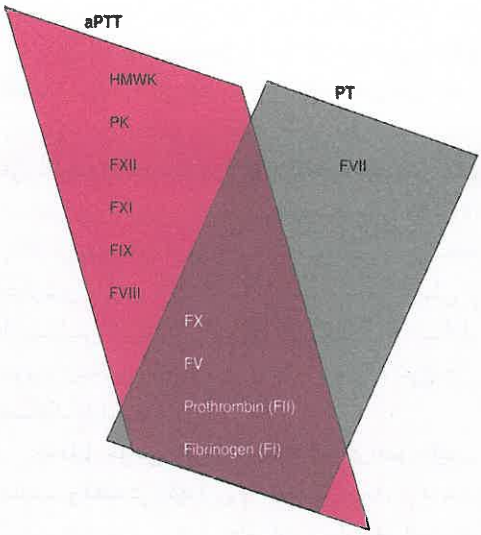
به دلیل خواص ذاتی آزمایشات انعقادی، نمونه‌گیری مناسب و دقت در نگهداری و جابجایی نمونه، در بدست آوردن نتایج معتبر و قابل اطمینان، بسیار مهم است. در بیمارانی که آزمایشات انعقادی غیرطبیعی دارند ولی سابقه‌ای از خونریزی نمی‌دهند، تکرار آزمایشات با توجه به نکات فوق معمولاً نتایج طبیعی بدست می‌دهد. بیشتر آزمایشات انعقادی در پلاسمای حاوی سیترات سدیم به عنوان ضدانعقاد انجام می‌شود. برای انجام آزمایش، به این پلاسما کلسیم اضافه می‌گردد. چون ضدانعقاد (سیترات سدیم) در محلول مایع می‌باشد، و باید متناسب با حجم پلاسما به نمونهٔ خون اضافه شود، لوله‌های جمع‌آوری خون که نادرست پر شده یا به میزان کافی مخلوط نشده باشند، نتایج غلط به دست خواهند داد. لوله‌های خلاء[2] باید تا بیش از ۹۰ درصد ظرفیت توصیه شده، که معمولاً با خطی روی لوله مشخص شده، پر شوند. هماتوکریت بالا (>۵۵٪)، به علت نسبت کاهش یافتهٔ پلاسما به ضدانعقاد، می‌تواند نتیجهٔ غلط بدهد.

آزمایشات غربالگری PT، aPTT و شمارش پلاکت‌ها، رایج‌ترین آزمون‌های غربالگری مورد استفاده می‌باشند. PT، فاکتورهای I (فیبرینوژن)، II (پروترومبین)، V، VII و X را ارزیابی می‌کند (شکل ۶-۷۸). PT، زمان تشکیل لخته در پلاسمای سیتراته را بعد از کلسیفیکاسیون مجدد و افزودن ترومبوپلاستین؛ ترکیبی از TF و فسفولیپید، می‌سنجد. حساسیت آزمون، بسته به منبع ترومبوپلاستین، متغیر است. ارتباط بین

1- routine

2- Vacutainer tubes

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



شکل ۶-۷۸. فعالیت فاکتورهای انعقادی آزمایش شده که در زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (aPTT) به رنگ قرمز و در زمان پروترومبین (PT) به رنگ سبز یا هر دو نشان داده شده است. HMWK، کینینوژن با وزن مولکولی بالا؛ PK، پره کالیکریین (Prekalikrein).

نقص‌های هموستاز ثانویه (تشکیل فیبرین) و اختلالاتی که در آزمایش‌های انعقادی وجود دارد در جدول ۴-۷۸ نشان داده شده است. برای تطابق با این تغییرپذیری، حساسیت کلی ترومبوپلاستین‌های مختلف به کاهش فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K (II، VII، IX و X) در بیمارانی که ضدانعقاد دریافت کرده‌اند، امروزه به صورت شاخص حساسیت بین‌المللی[1] (ISI) بیان می‌گردد. بین حساسیت ترومبوپلاستین و ISI یک نسبت معکوس برقرار است. در نهایت، نسبت عادی شدهٔ بین‌المللی[2] (INR) براساس فرمول مقابل تعین می‌شود:

$$INR = (PT_{\text{بیمار}} / PT_{\text{میانگین طبیعی}})^{ISI}$$

با وجودی که INR برای ارزیابی حالت ضدانعقادی به علت کاهش فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K ایجاد شد، به‌طور معمول برای ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری کبدی به‌کار می‌رود. در حالی که INR اجازه مقایسه بین آزمایشگاه‌ها را می‌دهد، حساسیت آن توسط ISI تعیین می‌شود که در بیماری‌های کبدی مشابه مصرف وارفارین نیست. این معیار (INR) سیستمی برای مقایسهٔ مقادیر به‌دست آمده از آزمایشات انجام شده در آزمایشگاه‌های متفاوت، فراهم می‌سازد. با

جدول ۴-۷۸ اختلالات هموستاز و آزمایشات انعقادی غیرطبیعی

طولانی شدن زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (aPTT)
بدون خونریزی بالینی ← ↓ فاکتور XII، کینینوژن با وزن‌مولکولی بالا، پروتئین کیناز
خونریزی متغیر، اما معمولاً خفیف ← ↓ فاکتور XI، کاهش خفیف فاکتورهای VIII و IX
خونریزی مکرر و شدید ـ کمبود شدید فاکتورهای VIII و IX
هپارین و مهارکننده‌های مستقیم ترومبین
طولانی شدن زمان پروترومبین (PT)
کمبود فاکتور VII
کمبود ویتامین K در مراحل اولیه
درمان ضدانعقادی با وارفارین
مهارکننده‌های مستقیم فاکتور x فعال (ریواروکسابان، آپیکسابان)
طولانی شدن aPTT و PT
کمبود فاکتورهای II، V یا X با نقص فیبرینوژن
کمبود ویتامین K، در مراحل پیشرفته
مهارکننده‌های مستقیم ترومبین
طولانی شدن زمان ترومبین
هپارین یا مهارکننده‌های شبیه هپارین
مهارکننده‌های مستقیم ترومبین (مانند دابیگاتران، آرگاتروبان، بیوالرودین)
خونریزی خفیف یا بدون خونریزی ـ دیس‌فیبرینوژنمی
خونریزی مکرر، شدید ـ آفیبرینوژنمی
طولانی شدن PT و/یا aPTT که با مخلوط کردن با پلاسمای طبیعی تصحیح نمی‌شود
خونریزی ـ مهارکنندهٔ فاکتور اختصاصی
بدون علایم، با لخته شدن و/یا سقط جنین ـ ضدانعقادلوپوسی
انعقاد منتشر داخل عروقی
هپارین یا مهارکنندهٔ مستقیم ترومبین
حلالیت غیرطبیعی لخته
کمبود فاکتور XIII
مهارکننده‌های اتصال متقاطع یا نقص آن
حل‌شدن سریع لخته
کمبود آنتی‌پلاسمین α_2 یا مهارگر فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن ۱
درمان با داروهای فیبرینولیزکننده

1- International Sensitivity Index

2- international normalized ratio

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

این‌حال، چون نارسایی کبدی در حال پیشرفت با تغییرات متغیری در فاکتورهای انعقادی همراه است، میزان طولانی‌شدن PT یا INR فقط به‌طور تقریبی خطر خونریزی را تخمین می‌زند. نشان داده شده است که تولید ترومبین، در بیماران مبتلا به اختلال کبدی خفیف تا متوسط، طبیعی می‌باشد. از آنجایی که PT فقط یک جنبه از هموستاز را می‌سنجد که تحت‌تأثیر اختلال کبدی قرار دارد، احتمالاً ما خطر خونریزی یک INR با افزایش خفیف را در این زمینه بیش از واقع برآورد می‌کنیم.

aPTT، مسیرهای انعقاد داخلی و مشترک را ارزیابی می‌کند، یعنی فاکتورهای XI، IX، VIII، X، V، II، فیبرینوژن و همچنین پره کالیکرئین، کینینوژن با وزن مولکولی بالا و فاکتور XII (شکل ۶-۷۸). معرف aPTT، حاوی فسفولیپیدهای بدست آمده از منابع حیوانی یا گیاهی است که به عنوان جایگزین پلاکت در مسیرهای انعقادی عمل می‌کند و شامل فعال‌کننده‌ای برای مسیر داخلی انعقاد، نظیر اسید الاژیک غیرذره‌ای[1] یا فعال‌کننده‌های ذره‌ای کائولین[2]، سلیت[3]، یا سیلیکای ریزشده می‌باشد.

ترکیب فسفولیپید بکار رفته در معرف‌های aPTT متفاوت است که این مسأله، حساسیت تک‌تک معرف‌ها به کمبود فاکتورهای انعقاد و مهارکننده‌ها، مثل هپارین و ضدانعقاد لوپوسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین، نتایج aPTT در آزمایشگاه‌های مختلف متفاوت خواهد بود و باید محدودهٔ طبیعی تعیین شده در آزمایشگاه محل آزمایش جهت تفسیر بکار برده شود. آزمایشگاه‌های معمولی می‌توانند از روی مقادیر aPTT اندازه‌گیری شده، میزان اثر ضدانعقادی هپارین را برآورد کنند. این عمل با متناظر ساختن مقادیر aPTT با اندازه‌گیری مستقیم فعالیت هپارین، که با روش‌های عیارسنجی[4] پروتامین یا ضد Xa انجام می‌گیرد، در نمونه‌های بیمارانی که هپارین دریافت کرده‌اند صورت می‌گیرد، هرچند تناسب بین این اندازه‌گیری‌ها اغلب ضعیف است. حساسیت معرف aPTT به کمبود هر یک از فاکتورها، متغیر است و معمولاً با کمبود ۳۰ تا ۵۰ درصدی یک فاکتور طولانی می‌شود.

مطالعات مخلوط‌سازی مطالعات مخلوط سازی[5] برای بررسی طولانی شدن aPTT، و کمتر PT، به‌کار می‌روند تا کمبود فاکتور را از حضور مهارکننده‌های انعقاد افتراق دهند. در این آزمون، پلاسمای طبیعی و پلاسمای بیمار به نسبت ۱ به ۱ مخلوط شده و aPTT یا PT بلافاصله و بعد از انکوباسیون[6] در دمای ۳۷ درجهٔ سلسیوس با مدت زمان‌های متغیر که معمولاً ۳۰، ۶۰ و/یا ۱۲۰ دقیقه می‌باشد، اندازه‌گیری می‌شود. در موارد کمبود فاکتور به تنهایی، aPTT با مخلوط کردن با پلاسمای طبیعی اصلاح شده و با نگهداری در دمای ۳۷ درجه سلسیوس طبیعی باقی می‌ماند. در طولانی شدن aPTT به علت ضدانعقاد لوپوسی، مخلوط کردن و نگهداری باعث اصلاح نتیجهٔ آزمایش نخواهد شد. در آنتی‌بادی‌های اکتسابی خنثی‌کنندهٔ فاکتورهای انعقادی، مثل مهارکنندهٔ اکتسابی فاکتور VIII، آزمون اولیه ممکن است بلافاصله پس از مخلوط کردن اصلاح شده یا بدون تغییر باقی بماند، اما با نگهداری در ۳۷ درجهٔ سلسیوس طولانی شده یا همچنان طولانی باقی خواهد ماند. اصلاح نشدن آزمون با مخلوط کردن همچنین می‌تواند به علت حضور سایر مهارکننده‌ها یا عوامل تداخل‌کننده مثل هپارین، محصولات تجزیهٔ فیبرین، و پاراپروتئین‌ها باشد.

سنجش فاکتورهای خاص تصمیم برای انجام آزمایشات فاکتورهای انعقادی خاص، از شرایط بالینی و نتایج آزمون‌های غربالگری انعقاد تأثیر می‌پذیرد. تشخیص دقیق و درمان مؤثر کمبودهای انعقادی ارثی و اکتسابی مستلزم اندازه‌گیری فاکتور مربوطه است. وقتی خونریزی شدید است، اغلب نیاز به انجام بی‌درنگ آزمون‌های خاص، برای هدایت درمان مناسب، وجود دارد. سنجش هر فاکتور به صورت جداگانه معمولاً به شکل تعدیل شده‌ای از آزمون مخلوط سازی انجام می‌شود، به‌طوری که پلاسمای بیمار با پلاسمایی که فاکتور مورد مطالعه را ندارد مخلوط می‌شود. این کار کمبود همهٔ فاکتورها را تا بیش از ۵۰٪ اصلاح می‌کند در نتیجه، طولانی‌شدن زمان تشکیل لخته به علت کمبود فاکتور، به علت فاکتور حذف شده از پلاسمای مخلوط شده با پلاسمای بیمار خواهد بود.

1- nonparticulate ellegic acid
2- particulate activators kaolin
3- celite
4- titration
5- mixing
6- incubation

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

آزمون پادتن‌های ضدفسفولیپید پادتن‌هایی که علیه فسفولیپیدها (کاردیولیپین) یا پروتئین‌های متصل‌شونده به فسفولیپید (میکروگلبولین β_2 و دیگران) هستند به روش ELISA تشخیص داده می‌شود. وقتی این پادتن‌ها در آزمون‌های انعقادی وابسته به فسفولیپید اختلال ایجاد می‌کنند، به آنها ضدانعقادهای لوپوسی[1] گفته می‌شود. aPTT حساسیت متغیری برای ضدانعقادهای لوپوسی دارد که تا حدودی به معرف aPTT به‌کار رفته بستگی دارد. روشی که از یک معرف حساس استفاده می‌کند *LA-PTT* نام گرفته است. آزمون سم افعی راسل رقیق شده[2] (dRVVT) و مهار ترومبوپلاستین بافتی (TTI) تغییریافتهٔ آزمون‌های استاندارد هستند که در آنها معرف فسفولیپیدی کاهش‌یافته بنابراین حساسیت به پادتن‌هایی که با جزء فسفولیپیدی تداخل می‌کنند، افزایش یافته است. با این‌حال، این آزمون‌ها برای ضدانعقادهای لوپوسی اختصاصی نیستند، چون کمبود فاکتورها یا سایر مهارکننده‌ها نیز منجر به طولانی شدن زمان انعقاد در آزمون می‌شوند. اثبات وجود ضدانعقاد لوپوسی نه تنها محتاج طولانی شدن یک آزمون انعقادی وابسته به فسفولیپید است، بلکه اصلاح نشدن آزمون وقتی با پلاسمای طبیعی مخلوط می‌شود و اصلاح آزمون با اضافه کردن غشاهای پلاکتی فعال‌شده یا فسفولیپیدهای خاص، مثل فاز هگزاگونال[3]، نیز ضروری است.

دیگر آزمون‌های انعقادی آزمایش‌های زمان ترومبین و زمان رپتیلاز[4]، تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را اندازه می‌گیرند و در این موارد طولانی می‌شوند: وقتی مقدار فیبرینوژن کم شود (معمولاً کمتر از ۱۰۰–۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)؛ کیفیت غیرعادی داشته باشد (مثل دیس فیبرینوژنمی اکتسابی یا ارثی)؛ یا وقتی محصولات تجزیهٔ فیبرین/ فیبرینوژن تداخل ایجاد کنند. زمان ترومبین در حضور هپارین طولانی می‌شود اما زمان رپتیلاز تغییری نمی‌کند. زمان ترومبین، در حضور مهارکننده مستقیم ترومبین، دابیگاتران، به شدت افزایش می‌یابد؛ یک زمان ترومبین رقیق شده می‌تواند برای ارزیابی فعالیت دارو استفاده شود. اندازه‌گیری فعالیت مهاری ضدفاکتور Xa در پلاسما، آزمونی است که معمولاً برای ارزیابی فعالیت هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) یا اندازه‌گیری مستقیم فعالیت هپارین خرد نشده (UFH) یا ارزیابی فعالیت مهارکننده‌های جدید مستقیم فاکتور X فعال، ریواروکسابان یا آپیکسابان، به کار می‌رود. هپارین در نمونهٔ بیمار جلوی تبدیل آنزیمی یک سوبسترای رنگ‌زا[5]، که اختصاصی Xa می‌باشد، را به مادهٔ رنگی توسط فاکتور Xa می‌گیرد. با استفاده از غلظت‌های متعدد UFH و LMWH منحنی‌های استاندارد تهیه شده‌اند و برای محاسبهٔ میزان فعالیت ضد Xa در پلاسمای بیمار به‌کار می‌روند.

ارزیابی آزمایشگاهی ترومبوفیلی بررسی‌های آزمایشگاهی برای تشخیص حالت‌های ترومبوفیلی شامل آزمایشات تشخیص مولکولی، ایمنی‌شناسی و عملکردی می‌باشند. حساسیت و اختصاصی بودن این آزمایشات بسته به حالت ترومبوفیلی مورد آزمایش، متغیر است. به علاوه، ترومبوز حاد، بیماری‌های حاد، شرایط التهابی، بارداری و داروها روی میزان فاکتورهای انعقادی و مهارکننده‌های آنها تأثیر دارند. آنتی‌ترومبین در زمینهٔ ترومبوز حاد و با هپارین کاهش می‌یابد. مقدار پروتئین‌های C و S می‌توانند در زمینهٔ ترومبوز حاد افزایش یافته و با مصرف وارفارین کاهش یابند. پادتن‌های ضدفسفولیپید در بیماری حاد معمولاً بطور گذرا مثبت می‌شوند. انجام آزمایش از نظر ترومبوفیلی ژنتیکی، به طور معمول، تنها زمانی که سابقه خانوادگی مثبت از ترومبوز وجود دارد و نتایج آن بر روی تصمیم‌گیری بالینی تأثیر بگذارد، انجام شود.

از آنجایی که بررسی‌های ترومبوفیلی معمولاً جهت ارزیابی لزوم ادامهٔ درمان ضدانعقادی انجام می‌شوند، آزمایش‌ها باید در حالت پایدار[6] و با فاصلهٔ مناسب از واقعهٔ حاد، انجام داده شوند. در اکثر مواقع می‌توان درمان ضدانعقادی با وارفارین را پس از ۶–۳ ماه درمان اولیه قطع کرد و آزمایش را حداقل ۳ هفته بعد انجام داد. به عنوان یک نشانگر حساس فعالیت انعقادی، ارزیابی کمی D- دایمر (دوپار D)، ۴ هفته پس از قطع ضدانعقاد،

1- lupus anticoagulants
2- dilute Russel Viper Venom test
3- hexagonal phase
4- reptilase time
5- chromogenic
6- steady state

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

می‌تواند برای ارزیابی خطر ترومبوز مجدد بیمارانی که ترومبوز ایدیوپاتیک داشتند به کار رود.

روش‌های اندازه‌گیری عملکرد پلاکت آزمایش زمان سیلان برای ارزیابی خطر خونریزی به‌کار رفته است؛ با اینحال، توانایی پیش‌بینی خطر خونریزی در جراحی را ندارد و استفاده از آن با این کاربرد توصیه نشده است. دستگاه PFA-100 و ابزارهای مشابه، که انعقاد وابسته به پلاکت در شرایط جریان خون را می‌سنجند، عموماً برای اختلالات پلاکتی و VWD از آزمایش زمان سیلان، حساس‌تر و اختصاصی‌تر هستند. با این‌حال، اطلاعات مورد نیاز برای تأیید کاربرد آنها برای پیش‌بینی خطر خونریزی یا پاسخ به درمان کافی نیست و در برخی بیماران با اختلال پلاکتی یا VWD خفیف نرمال خواهند بود. هنگامی که این ابزارها برای بررسی بیمار با علایم خونریزی بکار می‌روند، نتایج غیرطبیعی آنها، درست مثل زمان سیلان، نیازمند بررسی‌های اختصاصی مانند اندازه‌گیری VWF و/یا مطالعات تجمع پلاکتی می‌باشند. از آنجایی که همهٔ این آزمون‌های "غربالگری" ممکن است بیماران با اختلالات خونریزی‌دهندهٔ خفیف را نادیده بگیرند، مطالعات بیشتری برای مشخص نمودن نقش آنها در آزمایشات هموستاز مورد نیاز می‌باشد.

برای تجمع سنجی[1] پلاکتی کلاسیک، آگونیست‌های مختلف به پلاسمای غنی از پلاکت بیمار افزوده شده، و به هم چسبیدن[2] و تجمع پلاکت‌ها اندازه‌گیری می‌گردد. آزمایشات ترشح پلاکتی در پاسخ به آگونیست‌ها نیز قابل انجام می‌باشند. این آزمون‌ها تحت تأثیر عوامل متعددی شامل تعداد زیادی از داروها قرار می‌گیرند و ارتباط بین اختلالات جزئی در تجمع یا ترشح پلاکتی در این آزمون‌ها و خطر خونریزی به روشنی تبیین نشده است.

۷۹ بزرگی گره‌های لنفاوی و طحال

Patrick H. Henry, Dan L. Longo

هدف از این فصل، ارایهٔ توصیه‌هایی برای ارزیابی بیماران دچار بزرگی گره‌های لنفاوی (لنفادنوپاتی) یا طحال (اسپلنومگالی) می‌باشد. بزرگی گره‌های لنفاوی، یک یافتهٔ بالینی شایع در مراقبت اولیه می‌باشد، درحالیکه، بزرگی طحال درحدی که قابل لمس باشد، کمتر شایع است.

لنفادنوپاتی

لنفادنوپاتی[3] ممکن است یک یافتهٔ اتفاقی در بیمارانی باشد که بدلایل مختلف مورد معاینه قرار می‌گیرند و یا تظاهر یک بیماری خاص باشد. پزشک باید درنهایت تصمیم بگیرد که آیا لنفادنوپاتی، یک یافتهٔ طبیعی است و یا به بررسی بیشتر (شامل بیوپسی) نیاز دارد. گره‌های لنفاوی نرم و صاف تحت فکی (کوچکتر از ۱cm) غالباً در کودکان و بالغین جوان سالم لمس می‌شوند، در بالغین سالم ممکن است گره‌های لنفاوی اینگوینال نیز تا اندازهٔ ۲cm لمس شوند. بررسی بیشتر این گره‌های لنفاوی طبیعی توصیه نمی‌شود. درمقابل، اگر پزشک تصور کند که گره‌های لنفاوی غیرطبیعی هستند، جستجو برای تشخیص دقیق‌تر علت بیماری ضرورت می‌یابد.

رویکرد به بیمار: لنفادنوپاتی

لنفادنوپاتی ممکن است یک تظاهر اولیه یا ثانویه از اختلالات مختلف باشد (جدول ۱-۷۹). بسیاری از این اختلالات، علل ناشایع لنفادنوپاتی محسوب می‌شوند. در حوزهٔ مراقبت‌های اولیه مشخص شده است که در بیش از دوسوم بیماران مبتلا به لنفادنوپاتی، علل غیراختصاصی یا بیماری‌های مجاری تنفسی فوقانی (ویروسی یا باکتریال) و در کمتر از ۱٪ بیماران، بدخیمی، علت

1- aggregometry
2. aggregation
3- lymphadenopathy

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

جدول ۱-۷۹ بیماری‌های مرتبط با لنفادنوپاتی

۱. بیماری‌های عفونی
a. ویروسی - سندرم‌های منونوکلئوز عفونی (CMV, EBV)، هپاتیت عفونی، هرپس سیمپلکس، هرپس ویروس - ۶، ویروس واریسلا - زوستر، سرخجه، سرخک، آدنو ویروس، HIV، کراتوکنژنکتیویت اپیدمیک، واکسینیا، هرپس ویروس - ۸
b. باکتریال - استرپتوکوک، استافیلوکوک، بیماری خراش گربه، بروسلوز، تولارمی، طاعون، شانکروئید، ملیوئیدوز (melioidosis)، مشمشه (glanders)، سل، عفونت مایکوباکتریهای آتیپیک، سیفلیس اولیه و ثانویه، دیفتری، جذام.
c. قارچی - هیستوپلاسموزیس، کوکسیدیوئیدومیکوزیس، پاراکوکسیدیوئیدومیکوزیس
d. کلامیدیایی - لنفوگرانولوم ونروم، تراخم
e. انگلی - توکسوپلاسموز، لشمانیازیس، تریپانوزومیازیس، فیلاریازیس
f. ریکتزیایی - تیفوس اسکراب، rickettsialpox، تب Q
۲. بیماری‌های ایمونولوژیک
a. آرتریت روماتوئید
b. آرتریت روماتوئید جوانان
c. بیماری مختلط بافت همبند
d. لوپوس اریتماتوی منتشر
e. درماتومیوزیت
f. سندرم شوگرن
g. بیماری سرم
h. افزایش حساسیت نسبت به داروها - دی فنیل هیدانتوئین، هیدرالازین، آلوپورینول، بریمیدون، طلا، کاربامازپین و غیره
i. لنفادنوپاتی آنژیوایمونوبلاستیک
j. سیروز صفراوی اولیه
k. بیماری پیوند علیه میزبان
l. مرتبط با سیلیکون
m. سندرم لنفوپرولیفراتیو خود ایمنی
n. بیماری مرتبط با IgG4 و IRIS[1]
۳. بیماری‌های بدخیم
a. خونی - بیماری هوجکین، لنفوم‌های غیرهوجکین، لوسمی لنفوسیتی حاد یا مزمن، لوسمی سلول مویی، هیستیوسیتوز بدخیم، آمیلوئیدوز
b. متاستاتیک - از چندین منشأ اولیهٔ مختلف
۴. بیماری‌های ذخیرهٔ چربی - گوشه، نیمن - پیک، فابری، تانژیر (Tangier)
۵. بیماری‌های غدد درون‌ریز - هیپرتیروئیدی
۶. سایر اختلالات
a. بیماری کاستلمن (Castleman) (هیپرپلازی غول‌آسای گره‌های لنفاوی)
b. سارکوئیدوز
c. لنفادنیت درماتوپاتیک
d. گرانولوماتوز لنفوماتوئید
e. لنفادنیت نکروزدهندهٔ هیستیوسیتی (بیماری Kikuchi)
f. هیستیوسیتوز سینوس با بزرگی شدید گره‌های لنفاوی (بیماری Rosai-Dorfman)
g. سندرم گره لنفاوی مخاطی پوستی (بیماری کاواراکی)
h. هیستیوسیتوز X
i. تب خانوادگی مدیترانه‌ای
j. هیپرتری‌گلیسیریدمی شدید
k. تغییر عروقی سینوسها
l. تومور کاذب التهابی گره لنفاوی
m. نارسایی احتقانی قلب

توجه: EBV= ویروس ابشتین - بار؛ CMV= سیتومگالوویروس.

1. Immune reconstitution luflammatory syndrome

لنفادنوپاتی را تشکیل می‌دهد. در یک مطالعه ۸۴٪ از بیمارانی که برای بررسی لنفادنوپاتی ارجاع شده بودند تشخیص "خوش‌خیم" داشتند. شانزده درصد باقیمانده به بدخیمی مبتلا بودند (لنفوم یا آدنوکارسینوم متاستاتیک). ۶۳٪ از بیماران مبتلا به بزرگی خوش‌خیم گره‌های لنفاوی، دارای یک علت غیراختصاصی یا واکنشی بودند (هیچ عاملی یافت نشد) و در بقیهٔ بیماران، علت خاص بیماری مشخص گردید (شایع‌ترین علل عبارت‌اند از: منونوکلئوز عفونی، توکسوپلاسموز، سل). بنابراین اکثریت عمده‌ای از موارد بزرگی گره‌های لنفاوی، علل غیر اختصاصی دارند که به آزمون‌های تشخیصی اندکی نیازمند هستند.

ارزیابی بالینی

در جستجوی توضیحی برای بزرگی گره‌های لنفاوی، پزشک می‌تواند از سابقهٔ پزشکی دقیق، معاینهٔ فیزیکی، آزمون‌های آزمایشگاهی اختصاصی و احتمالاً بیوپسی با توده‌برداری[1] گره‌های لنفاوی کمک بگیرد.

سابقهٔ پزشکی باید زمینه‌ای را که طی آن، بزرگی گره‌های لنفاوی روی داده است مشخص سازد. وجود علائمی مانند گلودرد، سرفه، تب، تعریق شبانه، خستگی، از دست‌دادن وزن یا درد گره‌های لنفاوی باید مورد جستجو قرار گیرد. سن، جنس، شغل بیمار، تماس با

1- excisional

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

حیوانات خانگی، رفتارهای جنسی و استفاده از داروهایی مانند دی‌فنیل هیدانتوئین[1]، سایر نکات مهم در شرح حال بیمار هستند. برای مثال، کودکان و بالغین جوان معمولاً دچار اختلالات خوش‌خیم مانند (یعنی، غیربدخیم) که مسئول لنفادنوپاتی قابل مشاهده هستند نظیر عفونت‌های ویروسی یا باکتریال مجاری تنفسی فوقانی، منونوکلئوز عفونی، توکسوپلاسموز و در بعضی کشورها سل می‌شوند. در مقابل، پس از سن ۵۰ سالگی، میزان بروز اختلالات بدخیم افزایش یافته و بروز اختلالات خوش‌خیم کاهش می‌یابد.

معاینهٔ فیزیکی می‌تواند سرنخ‌های مفیدی مانند وسعت گره‌های لنفاوی بزرگ شده (موضعی یا منتشر)، اندازه و قوام گره‌های لنفاوی، وجود یا نبود حساسیت در لمس گره‌های لنفاوی، وجود علائم التهاب روی گره‌های لنفاوی، ضایعات پوستی و بزرگی طحال فراهم آورد. در بالغین مبتلا به لنفادنوپاتی گردنی که تنباکو مصرف می‌کنند، انجام معاینهٔ کامل گوش و حلق و بینی توصیه می‌شود. آدنوپاتی به صورت موضعی یا ناحیه‌ای نشان می‌دهد که یک منطقهٔ آناتومیکِ واحد درگیر می‌باشد. بزرگی منتشر گره‌های لنفاوی به صورت درگیری گره‌های لنفاوی در سه ناحیهٔ غیرمجاور و یا بیشتر از آن تعریف می‌شود. بسیاری از علل لنفادنوپاتی می‌توانند باعث بزرگی موضعی یا منتشر گره‌های لنفاوی بشوند (جدول ۱-۷۹)، بنابراین تمایز این دو گروه، کاربرد محدودی از لحاظ تشخیص افتراقی دارد. بااین‌حال، بزرگی منتشر گره‌های لنفاوی بطور شایع بااختلالات غیربدخیم از قبیل منونوکلئوز عفونی [ویروس ابشتین - بار (EBV) یا سیتومگالو ویروس (CMV)]، توکسوپلاسموز، ایدز، سایر عفونت‌های ویروسی، لوپوس اریتماتوی منتشر (SLE) و بیماری‌های مختلط بافت همبند همراه می‌باشد. لوسمی لنفوسیتی حاد و مزمن و لنفوم‌های بدخیم نیز در بالغین باعث آدنوپاتی منتشر می‌شوند.

محل آدنوپاتی از نظر موضعی یا ناحیه‌ای بودن، ممکن است سرنخ مفیدی دربارهٔ علت بیماری فراهم آورد. آدنوپاتی پس‌سری غالباً یک عفونت پوست سر را منعکس می‌سازد و آدنوپاتی گره‌های جلوی گوش با عفونت‌های ملتحمه و بیماری خراش گربه همراه می‌باشد. گردن شایع‌ترین محل آدنوپاتی ناحیه‌ای بوده که اکثر علل آن خوش‌خیم می‌باشند و شامل عفونت‌های مجرای تنفسی فوقانی، ضایعات دهان و دندان، منونوکلئوز عفونی و سایر بیماری‌های ویروسی می‌گردند. علل بدخیم عمدتاً عبارت‌اند از: سرطان متاستاتیک از تومورهای اولیهٔ سر و گردن، پستان، ریه و تیروئید. بزرگی گره‌های لنفاوی فوق ترقوه‌ای و اِسکالن همیشه غیرطبیعی می‌باشد. به علت اینکه این گره‌های لنفاوی، قسمت‌هایی از ریه و فضای خلف صفاق را درناژ می‌کنند، بزرگی آنها می‌تواند منعکس‌کنندهٔ وجود لنفوم، سایر سرطان‌ها یا فرایندهای عفونی در این نواحی باشد. گره ویرشو[2]، یک گره بزرگ شدهٔ فوق ترقوه‌ای چپ می‌باشد که به علت ارتشاح از متاستاز یک سرطان اولیهٔ گوارشی به‌وجود آمده است. متاستاز به گره‌های لنفاوی فوق ترقوه‌ای همچنین از تومورهای ریه، پستان، بیضه یا تخمدان نیز رخ می‌دهد. سل، سارکوئیدوز و توکسوپلاسموز، علل غیربدخیم آدنوپاتی فوق ترقوه‌ای هستند. آدنوپاتی زیربغل معمولاً به علت آسیبها یا عفونت‌های موضعی اندام فوقانی همان طرف می‌باشد؛ علل بدخیم آن عبارت‌اند از: ملانوم، لنفوم و در زنان، سرطان پستان. لنفادنوپاتی اینگوینال معمولاً ثانویه به عفونت‌ها یا تروما به اندام تحتانی بوده و گاهی نیز با بیماری‌های انتقال‌یابنده از طریق تماس جنسی مانند لنفوگرانولوم وِنروم[3]، سیفلیس اولیه، هرپس تناسلی یا شانکروئید همراه می‌باشد. این گره‌های لنفاوی ممکن است توسط سرطانهای متاستاتیک تومورهای اولیهٔ رکتوم، دستگاه تناسلی یا اندام تحتانی (ملانوم) یا لنفوم‌ها نیز درگیر شوند.

اندازه و قوام گره‌های لنفاوی و وجود درد، پارامترهای مفیدی در ارزیابی بیمار مبتلا به بزرگی گره‌های لنفاوی هستند. گره‌های لنفاوی با اندازهٔ کمتر از $1cm^2$ (۱×۱cm یا کمتر) تقریباً همیشه ثانویه به علل خوش‌خیم، غیراختصاصی و واکنشی هستند. در یک بررسی تحلیلی گذشته‌نگر در مورد بیماران جوانی (۹ تا ۲۵ ساله) که بیوپسی گره لنفاوی در مورد آنها انجام شده است، قطر حداکثر بیش از ۲cm به عنوان معیاری برای پیش‌بینی وجود یک بیماری بدخیم یا گرانولوماتو بیان گردیده است. یک مطالعهٔ دیگر نشان داد که اندازهٔ بیش از $2/25cm^2$ (۱/۵cm×۱/۵cm) بهترین معیار برای افتراق موارد

1- diphenylhydantoin 2- Virchow's node
3- lymphogranuloma venereum

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

بزرگی گره‌های لنفاوی به علل بدخیم یا گرانولوماتو، از سایر علل بزرگی گره‌های لنفاوی می‌باشد. بیماران دارای گره(های) لنفاوی کوچکتر یا مساوی $1cm^2$، پس از ردکردن منونوکلئوز عفونی و/یا توکسوپلاسموز باید تحت‌نظر گرفته شوند، مگر آنکه علائم و نشانه‌های یک بیماری سیستمیک زمینه‌ای وجود داشته باشد.

ساختار گره‌های لنفاوی ممکن است به صورت نرم، سفت، لاستیکی، سخت، مجزا، گلوله گلوله، حساس به لمس، قابل حرکت یا ثابت توصیف شود. حساسیت به لمس هنگامی وجود دارد که طی بزرگ‌شدن سریع گره‌لنفاوی، کپسول آن تحت کشش قرار می‌گیرد. این وضعیت معمولاً طی یک روند التهابی رخ می‌دهد. بعضی بیماری‌های بدخیم مانند لوسمی حاد نیز ممکن است موجب بزرگ‌شدن سریع گره‌های لنفاوی و درد در گره‌ها شوند. گره‌های لنفاوی که در بیماری لنفوم گرفتار می‌شوند، معمولاً بزرگ، مجزا، قرینه، لاستیکی، سفت، متحرک و غیرحساس هستند. گره‌های لنفاوی حاوی سرطان متاستاتیک غالباً سخت، غیرحساس و به علت اتصال به نسوج اطراف، فاقد قابلیت تحرک هستند. در بیماری که مبتلا به بزرگی گره‌های لنفاوی است، وجود بزرگی طحال بطور همزمان، وجود یک بیماری سیستمیک مانندمنونوکلئوز عفونی، لنفوم، لوسمی حاد یا مزمن، SLE، سارکوئیدز، توکسوپلاسموز، بیماری خراش گربه یا سایر بیماری‌های خونی با شیوع کمتر را مطرح می‌کند. شرح حال بیمار باید سرنخ‌های مفیدی دربارهٔ بیماری سیستمیک زمینه‌ای فراهم آورد.

تظاهرات غیرسطحی آدنوپاتی (در قفسهٔ سینه یا شکم) معمولاً در نتیجهٔ بررسی تشخیصی معطوف به شکایت بیمار تشخیص داده می‌شوند. آدنوپاتی قفسهٔ سینه ممکن است طی عکس معمول قفسه سینه یا ضمن بررسی آدنوپاتی سطحی کشف شود. همچنین آدنوپاتی قفسهٔ سینه ممکن است در بررسی بیماران زیر یافت شود: بیماری که به علت فشار گره‌های لنفاوی بزرگ شده بر راه‌های هوایی، دچار سرفه یا خس‌خس در تنفس شده است؛ بیماری که به علت درگیری عصب حنجره‌ای راجعه دچار خشونت صدا شده است؛ بیماری که به علت فشار بر مری، دچار اختلال بلع شده است؛ بیماری که به علت فشار بر ورید اجوف فوقانی یا ورید تحت ترقوه‌ای، دچار تورم گردن، صورت یا دست‌ها شده است. تشخیص‌های افتراقی آدنوپاتی مدیاستن و ناف ریه شامل اختلالات اولیهٔ ریوی و بعضی بیماری‌های سیستمیک می‌باشد که این گره‌های لنفاوی را درگیر می‌کنند. آدنوپاتی مدیاستن در یک فرد جوان، با ابتلا به مونونوکلئوز عفونی و سارکوئیدوز مرتبط می‌باشد. در مناطق آندمیک، هیستوپلاسموز می‌تواند موجب گرفتاری یکطرفهٔ گره‌های لنفاوی مجاور نای شود که نمایی مشابه با لنفوم ایجاد می‌کند. سل نیز باعث آدنوپاتی، به صورت یکطرفه می‌شود. در افراد مسن، تشخیص‌های افتراقی این وضعیت عبارت‌اند از: سرطان اولیهٔ ریه (بخصوص در افراد سیگاری)، لنفوم، کارسینوم متاستاتیک (معمولاً ریوی)، سل، عفونت قارچی و سارکوئیدوز.

بزرگی گره‌های لنفاوی داخل شکمی و خلف صفاقی، معمولاً بدخیم است. اگرچه سل نیز می‌تواند با التهاب گره‌های لنفاوی مزانتر تظاهر کند اما این توده‌ها معمولاً به علت انواع لنفوم یا در افراد جوان، تومورهای سلول‌های زایا[1] ایجاد می‌شوند.

بررسی‌های آزمایشگاهی

بررسی آزمایشگاهی بیماران مبتلا به بزرگی گره‌های لنفاوی باید با توجه به شرح حال و معاینهٔ بیمار و با هدف روشن‌ساختن علل احتمالی انجام گیرد. در مطالعه‌ای که در یک کلینیک پزشکی خانوادگی انجام شد، از ۲۴۹ بیمار جوان که به دلایلی غیر از عفونت یا التهاب دچار بزرگی گره‌های لنفاوی شده بودند، در ۵۱٪ موارد هیچ بررسی آزمایشگاهی انجام نشده بود و در موارد انجام شده نیز شایع‌ترین آزمونهای درخواست شده عبارت بودند از: شمارش کامل سلول‌های خون (۳۳٪)، کشت از گلو (۱۶٪)، رادیوگرافی قفسه سینه (۱۲٪)، و آزمون monospot (۱۰٪). تنها در ۸ بیمار، (۳٪) بیوپسی از گره‌های لنفاوی انجام شده بود و نیمی از این موارد هم، طبیعی یا واکنشی گزارش شده بودند. شمارش کامل سلول‌های خون می‌تواند اطلاعات مفیدی جهت تشخیص لوسمی حاد یا مزمن، مونونوکلئوز با EBV یا CMV، لنفوم با یک جزء لوسمیک، عفونتهای چرکی یا کاهش سلول‌های خونی با مکانیسم ایمنی در

1- germ cell tumor

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

بیماری‌هایی مانند SLE را در اختیار قرار دهد. بررسی‌های سرولوژیک ممکن است آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر ضد اجزائی از EBV، CMV، HIV و سایر ویروس‌ها، توکسوپلاسما گوندی، بروسلا و غیره را نشان دهند. درصورتیکه احتمال ابتلا به SLE مطرح باشد، بررسی آنتی‌بادی ضدهسته‌ای و ضد DNA لازم می‌باشد.

رادیوگرافی قفسهٔ سینه معمولاً طبیعی است اما وجود ارتشاح ریوی یا بزرگی گره‌های لنفاوی مدیاستن ابتلا به بیماری‌هایی مانند سل، هیستوپلاسموز، سارکوئیدوز، لنفوم، سرطان اولیهٔ ریوی یا سرطان متاستاتیک را مطرح می‌نماید و بررسی بیشتر را ضروری می‌سازد.

از انواع مختلفی از تکنیک‌های تصویربرداری (CT، MRI، اولتراسوند، اولتراسونوگرافی داپلر رنگی) جهت افتراق گره‌های لنفاوی خوش‌خیم از بدخیم بخصوص در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن استفاده شده است. دقت CT و MRI در تشخیص متاستاز به گره‌های لنفاوی گردن مشابه است (۶۵ تا ۹۰٪). از اولتراسونوگرافی نیز جهت اندازه‌گیری محور بلند (L) و کوتاهِ (S) گره‌های لنفاوی گردن و تعیین نسبت اندازهٔ محور بلند به کوتاهِ این گره‌ها استفاده شده است. نسبت L/S کمتر از ۲، دارای حساسیت و اختصاصیت[1] ۹۵٪ برای افتراق گره‌های لنفاوی خوش‌خیم و بدخیم در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن می‌باشد. تعیین این نسبت، در مقایسه با لمس یا اندازه‌گیری محور بلند یا کوتاه گره به تنهایی، حساسیت و اختصاصیت بیشتری دارد.

با اینکه بیوپسی گره لنفاوی یک ابزار تشخیصی باارزش محسوب می‌شود ولی اندیکاسیون‌های انجام آن دقیق نیستند. بیوپسی ممکن است به‌طور زودهنگام در ابتدای بررسی انجام شود و یا ممکن است تا ۲ هفته به تعویق انداخته شود. درصورتی که شرح حال و یافته‌های فیزیکی بیمار یک بدخیمی را مطرح نماید، بیوپسی باید فوری انجام شود؛ مثال‌هایی از چنین وضعیت‌هایی عبارت‌اند از: بزرگی یک گره لنفاوی گردنی منفرد، سخت و غیرحساس در یک فرد مسن که به مدت طولانی سیگار کشیده است؛ آدنوپاتی فوق ترقوه‌ای؛ بزرگی گره‌های لنفاوی به صورت منتشر یا منفرد، سفت و متحرک، که لنفوم را مطرح می‌نماید. درصورتی که یک سرطان اولیهٔ سر و گردن، به عنوان منشأ بزرگی یک گره لنفاوی گردنی منفرد و سخت مطرح گردد، انجام معاینهٔ دقیق گوش و حلق و بینی ضروری می‌باشد. ابتدا هر ضایعهٔ مخاطی که مشکوک به یک روند سرطانی اولیه است، باید بیوپسی شود. درصورتی که هیچ ضایعهٔ مخاطی شناسایی نشد، بیوپسی با توده‌برداری از بزرگترین گره لنفاوی باید انجام شود. آسپیراسیون گره لنفاوی بوسیلهٔ سوزن ظریف نباید به عنوان روش تشخیص آغازین مورد استفاده قرار گیرد، زیرا برای تشخیص اکثر بیماری‌ها، مقدار بافت بیشتری نسبت به آنچه آسپیراسیون می‌تواند فراهم آورد، موردنیاز است و این روش، دستیابی به تشخیص دقیق را به تأخیر می‌اندازد. آسپیراسیون با سوزن ظریف باید برای گرهک‌های تیروئید و برای تأیید عود، در بیمارانی استفاده شود که تشخیص اولیهٔ آنها روشن شده است. در صورتی که پزشک عمومی، در مورد انجام بیوپسی مطمئن نباشد، مشورت با یک متخصص خون یا بیماری‌های سرطان می‌تواند کمک‌کننده باشد. در سطح مراقبت اولیّه، کمتر از ۵٪ از بیماران دچار لنفادنوپاتی نیاز به انجام بیوپسی دارند. در بیمارانی که ارجاع می‌شوند، مثلاً برای ویزیت متخصص خون یا سرطان یا گوش و حلق و بینی، این درصد به‌طور قابل توجهی بیشتر می‌باشد.

دو گروه، الگوریتم‌هایی گزارش کرده‌اند که ادعا می‌کنند به صورت دقیق‌تر، بیماران مبتلا به لنفادنوپاتی را که باید بیوپسی از آنان بعمل آید، مشخص می‌کنند. هر دو گزارش، تحلیل‌هایی گذشته‌نگر از موارد ارجاع‌شده هستند. مطالعهٔ اول در مورد بیماران ۹ تا ۲۵ ساله‌ای است که بیوپسی گره‌های لنفاوی در مورد آنها انجام شده است. سه متغیر شناسایی شدند که براساس آنان می‌توان بیماران جوان دچار لنفادنوپاتی محیطی را که باید بیوپسی شوند، مشخص کرد؛ اندازهٔ گره‌های لنفاوی بیش از ۲ سانتی‌متر و غیرطبیعی‌بودن گرافی قفسهٔ سینه دارای ارزش پیش‌بینی‌کنندهٔ مثبت و بروز اخیر علائم گوش و حلق و بینی، دارای ارزش پیش‌بینی‌کنندهٔ منفی می‌باشد. در مطالعهٔ دوم، ۲۲۰ بیمار مبتلا به لنفادنوپاتی در بخش خون مورد ارزیابی قرار گرفتند و ۵ متغیر شناسایی گردید [اندازهٔ گره‌های لنفاوی، محل (فوق ترقوه‌ای یا غیر آن)، سن (بیشتر یا کمتر از ۴۰ سال)، قوام گره لنفاوی (سخت یا

1- specificity

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

غیرسخت) و حساسیت به لمس] که در یک مدل ریاضی برای شناسایی بیماران نیازمند بیوپسی از آنها استفاده شد. سن بیش از ۴۰ سال، محل فوق ترقوه‌ای، اندازهٔ بیش از $2/25cm^2$، سخت‌بودن و نبود درد یا حساسیت در لمس دارای ارزش پیش‌بینی‌کننده مثبت بودند. سن کمتر از ۴۰ سال، اندازه کمتر از $1cm^2$، سخت‌نبودن و وجود درد یا حساسیت در لمس دارای ارزش پیش‌بینی‌کننده منفی بودند. ۹۱٪ از بیماران نیازمند بیوپسی با استفاده از این مدل به درستی تقسیم‌بندی شدند. به علت اینکه هر دو بررسی، تحلیل‌هایی گذشته‌نگر هستند و یکی از آنها به بیماران جوان محدود شده است، مزیت استفاده از این مدل‌ها به صورت آینده‌نگر در مراقبت اولیه مشخص نیست.

اکثر بیماران مبتلا به لنفادنوپاتی به بیوپسی نیاز ندارند و حداقل نیمی از آنها به بررسی آزمایشگاهی نیز نیاز پیدا نمی‌کنند. در صورتی که شرح حال و یافته‌های فیزیکی، یک علت خوش‌خیم را برای لنفادنوپاتی مطرح کند، می‌توان برای یک دورهٔ ۲ تا ۴ هفته‌ای بیمار را به دقت پیگیری نمود. به بیمار باید آموزش داده شود که در صورت افزایش اندازهٔ گره‌ها برای ارزیابی مجدد باز گردد. تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها برای لنفادنوپاتی، اندیکاسیون ندارد مگر اینکه شواهد قوی مبنی بر عفونت باکتریال وجود داشته باشد. ازگلوکوکور تیکوئیدها نباید برای درمان موارد لنفادنوپاتی استفاده شود، زیرا اثرات لنفولیتیک آنها، تشخیص بعضی از بیماری‌ها (لنفوم، لوسمی، بیماری Castleman) را مشکل می‌سازد و می‌تواند موجب تأخیر در بهبود یا فعال‌شدن عفونت‌های زمینه‌ای گردد. تنها مورد استثناء، انسداد خطرناک حلق به وسیلهٔ بزرگ شدن بافت لنفاوی حلقهٔ والدیر[1] است که گاهی درمونونوکلئوز عفونی دیده می‌شود.

بزرگی طحال (اسپلنومگالی)

ساختمان و عملکرد طحال

طحال، یک عضو دستگاه رتیکولواندوتلیال است که از مزوگاستر خلفی در حدود هفتهٔ ۵ جنینی منشأ می‌گیرد. طحال به صورت مجموعه‌ای از پشته‌های سلولی شکل می‌گیرد و به تدریج به محل طبیعی خود در بالغین، در ربع فوقانی چپ شکم (LUQ) مهاجرت می‌کند و به وسیلهٔ رباط معدی ـ طحالی به معده و به وسیلهٔ رباط کلیوی ـ طحالی به کلیه متصل می‌گردد. وقتی پشته‌های سلولی از متحد شدن به صورت یک تودهٔ بافتی منفرد باز مانند، طحال‌های فرعی بوجود می‌آیند که در ۲۰٪ افراد دیده می‌شوند. عملکرد طحال مبهم است. جالینوس معتقد بود که طحال منبع "صفرای سیاه" یا مالیخولیا می‌باشد و کلمهٔ هیپوکندریا[2] (به معنی زیر دنده‌ها) و ضرب المثل "خالی‌شدن طحال کسی" وجود این اعتقاد را تأیید می‌کند که طحال را دارای تأثیر مهمی بر روان و احساسات می‌دانستند. در انسان، نقشهای فیزیولوژیک طبیعی طحال شامل موارد زیر است:

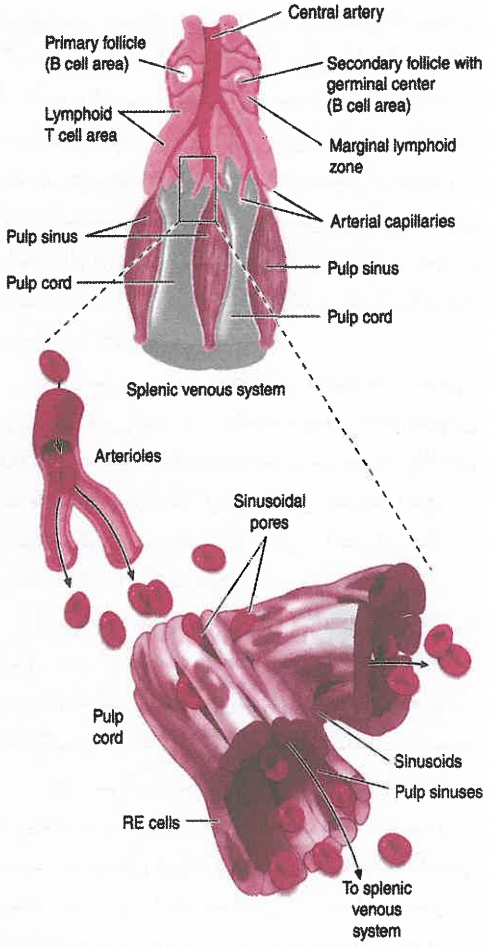
۱. کنترل کیفیت گویچه‌های قرمز خون در پولپ قرمز از طریق تصفیه گویچه‌های قرمز مسن و معیوب. این عملکرد طحال با ساختار منحصربفرد پارانشیم و عروق آن ارتباط دارد (شکل ۱-۷۹).
۲. تولید پادتن در پولپ سفید.
۳. حذفِ باکتری‌ها و سلول‌های خونی پوشیده از پادتن از گردش خون.

افزایش این عملکردهای طبیعی ممکن است منجر به بزرگی طحال شود.

طحال از پولپ قرمز و سفید تشکیل شده است. این دو اسم توسط آقای مالپیگی برای سینوسهای پر از خون قرمز و طناب‌های پوشیده از سلول‌های رتیکولو اندوتلیال و فولیکول‌های سفید لنفوئیدی انتخاب شده‌اند که در زمینهٔ پولپ قرمز سازماندهی شده‌اند. طحال در مسیر گردش خون باب قرار دارد. علت این امر مشخص نیست اما ممکن است با این واقعیت مرتبط باشد که فشارخون پائین‌تر، جریان کندتر خون را امکان‌پذیر می‌سازد و آسیب به گویچه‌های قرمز طبیعی را به حداقل می‌رساند. جریان خون طحال از طریق شریان طحالی با سرعت ۱۵۰mL/min برقرار می‌شود که در نهایت به آرتریول‌های مرکزی منتهی می‌شود. مقداری از خون از آرتریول‌ها به مویرگ‌ها و سپس وریدهای طحالی جریان می‌یابد و از طحال خارج می‌شود اما حجم عمده خون، از آرتریول‌های مرکزی به طنابها و سینوس‌های پوشیده از ماکروفاژ جریان می‌یابد. خونی که به سینوس‌ها وارد می‌شود دوباره از طریق ونول‌های طحالی به گردش بازمی‌گردد اما خونی که وارد طناب‌ها می‌شود جهت جداکردن انواع گویچه‌ها

1- Waldeyer's ring
2- hypochondria

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۷۹. طرح شماتیک ساختمان طحال. طحال از تعداد زیادی واحدهای پولپ قرمز و سفید تشکیل شده که در اطراف شاخه‌های کوچک شریان طحالی قرار گرفته‌اند که شریان‌های مرکزی نامیده می‌شوند. پولپ سفید ماهیتی لنفوئید دارد و حاوی فولیکول‌های سلول‌های B، یک ناحیهٔ مرزی در اطراف فولیکول‌ها و مناطق غنی از سلول‌های T می‌باشد که آرتریول‌ها را احاطه کرده‌اند. نواحی پولپ قرمز شامل سینوس‌ها و طناب‌های پولپ هستند. طناب‌ها بن‌بست هستند. گویچه‌های قرمز خون برای اینکه دوباره به گردش خون بازگردند، باید از منافذ کوچک موجود در پوشش سینوزوئیدها عبور کنند. گویچه‌های قرمز سفت، آسیب‌دیده یا مسن نمی‌توانند از این منافذ عبور کرده و وارد سینوس‌ها شوند. RE، رتیکولوآندوتلیال.

مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای اینکه به گردش خون بازگردد، سلول‌های خونی موجود در طناب‌های طحالی باید با فشار از خلال شکاف‌هایی که در پوشش طناب‌ها وجود دارد، عبور کنند تا به سینوس‌هایی وارد شوند که به ونول‌ها ختم می‌شوند. گویچه‌های قرمز مسن و آسیب دیده، کمتر قابلیت تغییر شکل دارند و در طناب‌ها باقی می‌مانند. در این طناب‌ها، این سلول‌ها تخریب شده و اجزای آنها برای ساخت دوبارهٔ گویچه‌های قرمز مورد استفاده قرار می‌گیرند. اجسام انکلوزیونی گویچه‌های قرمز مانند انگل‌ها (فصل‌های ۳۴۸ و ۲۵۰e)، باقیمانده‌های هسته [اجسام هاول - ژولی[1] (شکل ۶-۷۷)] یا هموگلوبین تغییر ماهیت یافته (اجسام هاینز[2]) در روند عبور از شکاف‌ها، از گویچه‌های قرمز جدا می‌شوند که به این روند، گوده گذاری[3] می‌گویند. ظاهراً انتخاب سلول‌های مرده و آسیب دیده و ایجاد حفره در سلول‌های دارای انکلوزیون، بدون تأخیر قابل توجهی صورت می‌گیرد زیرا زمان عبور خون از طحال، تنها اندکی از سایر اعضا بیشتر است.

طحال همچنین می‌تواند به میزبان، در برخورد با عوامل مهاجم کمک کند. طحال حداقل ۳ عملکرد سازشی دارد: (۱) پاکسازی باکتری‌ها و قطعات سلول‌ها از خون، (۲) ایجاد پاسخ‌های ایمنی نسبت به بعضی عوامل بیماریزای مهاجم و (۳) تولید سلول‌های خونی هنگامی که مغز استخوان قادر نیست نیازهای بدن را تأمین کند (یعنی خونسازی خارج از مغز استخوان). مورد آخر در واقع بازیافت عملکرد خونسازی طحال در دوران جنینی می‌باشد. در بعضی حیوانات، طحال همچنین نقشی در تطابق عروقی نسبت به استرس دارد. در این حالت، طحال گویچه‌های قرمز خون را در شرایط طبیعی ذخیره می‌کند (غالباً به صورت تغلیظ یافته با هماتوکریت بالاتر از مقدار طبیعی) و تحت تأثیر تحریک بتا آدرنرژیک منقبض می‌شود و با تزریق مقداری خون به گردش عمومی، توانایی انتقال اکسیژن را افزایش می‌دهد. با این حال، طحال طبیعی انسان، گویچه‌های قرمز را جدایا ذخیره نمی‌کند و در پاسخ به تحریک سمپاتیک منقبض نمی‌شود. طحال طبیعی انسان حاوی تقریباً یک‌سوم کل پلاکت‌های بدن و تعداد قابل ملاحظه‌ای از نوتروفیل‌های حاشیه‌ای می‌باشد. این سلول‌ها در هنگام نیاز برای واکنش به خونریزی یا عفونت، در دسترس قرار می‌گیرند.

1- Howell-Jolly bodies
2- Heinz bodies
3- pitting

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

رویکرد به بیمار:
بزرگی طحال

بررسی بالینی

شایع‌ترین علامت‌های ایجاد شده به وسیلهٔ بیماری‌هایی که طحال را درگیر می‌سازند، درد و احساس سنگینی در ربع فوقانی چپ شکم (LUQ) می‌باشد. بزرگی شدید طحال[1] ممکن است باعث سیری زودرس شود. درد ممکن است به علت تورم حاد طحال همراه با کشیدگی کپسول، انفارکتوس طحال با التهاب کپسول طحال رخ دهد. سالها تصور می‌کردند که انفارکتوس طحال از لحاظ بالینی، بدون علامت و ساکت است که البته در بعضی موارد نیز صحیح می‌باشد. با این حال، Soma Weiss در یک گزارش کلاسیک که در سال ۱۹۴۲ از مشاهدهٔ شخصیِ خود از یک دانشجوی پزشکی هاروارد در سیر بالینی اندوکاردیت باکتریال تحت حاد منتشر ساخت، ثابت کرد که درد شدید LUQ و درد جنبی قفسهٔ‌سینه ممکن است با انسداد شریان طحالی به علت ترومبوآمبولی همراه باشد. انسداد عروقی همراه با انفارکتوس و درد، به‌طور شایع در کودکان دچار بحران سلول داسی‌شکل دیده می‌شود. پارگی طحال، به علت تروما یا بیماری ارتشاحی که کپسول طحال را پاره می‌کند، ممکن است به خونریزی داخل صفاقی، شوک و مرگ منجر شود. پارگی طحال ممکن است به خودی‌خود، بدون درد باشد.

طحال قابل لمس، یک نشانهٔ فیزیکی مهم در بیماری‌هایی است که طحال را درگیر می‌سازند و بزرگی این عضو را مطرح می‌کند. گفته می‌شود که طحال طبیعی، کمتر از ۲۵۰g وزن دارد و اندازه آن با افزایش سن کاهش می‌یابد. طحال بطور طبیعی کاملاً در زیر دنده‌ها قرار گرفته و حداکثر قطر سری ـ دمی آن، در اندازه‌گیری به وسیلهٔ اولتراسونوگرافی، ۱۳cm و حداکثر طول آن ۱۲cm و /یا پهنای ۷cm در اسکن رادیونوکلئید می‌باشد و معمولاً قابل لمس نیست. با این حال، در یک بررسی، طحال قابل لمس در ۳٪ از ۲۲۰۰ دانش‌آموز دبیرستانی پسر، سالم و بدون علامت یافت شد. پیگیری ۳ ساله نشان داد که ۳۰٪ آن دانش‌آموزان، بدون هیچگونه افزایش در شیوع بیماری، همچنان طحال قابل لمس دارند. پیگیری ۱۰ ساله این بیماران هیچگونه شواهدی از بدخیمی‌های لنفوئید را نشان نداد. بعلاوه، در بعضی کشورهای گرمسیری (مانند گینهٔ نو) میزان بزرگی طحال ممکن است به ۶۰٪ برسد. بنابراین، وجود طحال قابل لمس همیشه با وجود بیماری معادل نمی‌باشد. حتی هنگامی که بیماری وجود دارد، بزرگی طحال ممکن است بیماری اولیه را مشخص نکند و فقط واکنشی در برابر بیماری باشد. مثلاً در بیماران مبتلا به بیماری هوجکین، تنها در دوسوم موارد طحال قابل لمس، درگیری طحال به وسیلهٔ سرطان مشخص می‌شود.

برای معاینهٔ فیزیکی طحال از تکنیک‌های لمس و دق استفاده می‌شود. در مشاهده، ممکن است پُربودن LUQ دیده شود که با دم به سمت پایین می‌آید (بافته‌ای که با بزرگی شدید طحال همراه می‌باشد). در سمع این ناحیه ممکن است همهمهٔ وریدی یا صدای مالشی (friction rub) شنیده شود.

لمس طحال را می‌توان با روش دو دستی، شناورسازی[2] و لمس از بالا (مانور Middleton) انجام داد. برای انجام لمس دو دستی که حداقل به اندازهٔ سایر تکنیک‌ها قابل اعتماد است، بیمار در وضعیت خوابیده به پشت قرار می‌گیرد و رانوها خم می‌شوند. دست چپ معاینه‌کننده در زیر لبهٔ دنده‌ای قرار می‌گیرد و پوست را به سمت لبهٔ دنده‌ای می‌کشد، در این حالت نوک انگشتان دست راست می‌توانند هنگامی که بیمار به صورت آهسته، عمیق و راحت نفس می‌کشد، طحال را که پایین می‌آید، لمس کند. لمس از ربع تحتانی چپ شکم با دست راست آغاز می‌شود و به تدریج لمس به سمت لبه دنده‌ای چپ ادامه می‌یابد تا لبهٔ طحال به شدت بزرگ شده، لمس شود. فاصلهٔ جایی که نوک طحال لمس شد، از لبهٔ دنده‌ای چپ در یک نقطهٔ قراردادی گزارش می‌شود، مثلاً ۱۵-۱۰ سانتیمتر از نقطهٔ وسط ناف یا محل اتصال گزیفوئید با جناغ. این امر به سایر معاینه‌کنندگان امکان می‌دهد که یافته‌ها را با هم مقایسه کنند و یا معاینه‌کنندهٔ اول بدین ترتیب می‌تواند تغییر اندازهٔ طحال را طی زمان مشخص سازد. با لمس دو دستی در وضعیت خوابیده به پهلوی راست، نسبت به معاینه در وضعیت خوابیده به پشت، نکته اضافه‌ای بدست نمی‌آید.

دق برای یافتن ماتیته طحال با هریک از سه

1- massive splenomegaly 2- ballotment

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

تکنیک توصیف شده به وسیلهٔ روش‌های Nixon، Castell و Barkun انجام می‌شود:

۱. روش نیکسون: بیمار به پهلوی راست می‌خوابد به‌طوری که طحال، بالای کولون و معده قرار گیرد. دق از پایین‌ترین سطح رزونانس ریوی در خط زیر بغلی خلفی آغاز می‌شود و به صورت مایل در طول خطی عمود بر خط زیر بغلی به سمت قسمت میانی قدامی لبهٔ دنده‌ای ادامه می‌یابد. حد فوقانی ماتیته بطور طبیعی ۶-۸cm بالاتر از لبهٔ دنده‌ای قرار دارد. ماتیتهٔ بیش از ۸cm در یک فرد بالغ، احتمالاً نشان‌دهندهٔ بزرگی طحال می‌باشد.

۲. روش کاستل: هنگامی که بیمار در وضعیت خوابیده به پشت قرار می‌گیرد، دق پایین‌ترین دنده در خط زیر بغلی قدامی (هشتمین یا نهمین فضا)، درصورتی که اندازهٔ طحال طبیعی باشد، رزونانت خواهد بود. این مطلب در طی بازدم یا دم عمیق صحیح است. وجود ماتیته در دق این فضا طی دم عمیق، بزرگی طحال را مطرح می‌سازد.

۳. دق فضای هلالی ترابه[1] حدود فضای ترابه عبارت‌اند از: دندهٔ ششم از بالا، خط زیربغلی میانی چپ از خارج و لبهٔ دنده‌ای چپ از پایین. بیمار در وضعیت خوابیده به پشت قرار می‌گیرد درحالی‌که بازوی چپ، اندکی از بدن دورتر قرار گرفته است. طی تنفس طبیعی، این فضا از سمت داخل به خارج دق می‌شود و به‌طور طبیعی، رزونانس خواهد داشت. درصورتی‌که در دق این فضا، ماتیته سمع شود، مطرح‌کننده بزرگی طحال می‌باشد.

مطالعات مقایسه‌کنندهٔ روشهای دق و لمس با اولتراسونوگرافی یا سینتی‌گرافی استاندارد نشان می‌دهد که حساسیت لمس ۷۱-۵۶٪ و حساسیت دق ۸۲-۵۹٪ می‌باشد. قابلیت تکرار به وسیلهٔ معاینه کنندگان مختلف، در مورد لمس بهتر از دق می‌باشد. لمس و دق هر دو، در بیماران چاق و افرادی که به تازگی غذا خورده‌اند، کمتر قابل اعتماد هستند. بنابراین، روشهای لمس و دق در معاینهٔ بالینی این عضو، در بهترین شرایط دقیق نیستند. این امر نیز مطرح شده است که معاینه کننده ابتدا دق را انجام دهد و درصورتیکه مثبت بود، لمس طحال را آغاز کند. در صورتی که طحال قابل لمس باشد، می‌توان مطمئن شد که بزرگی طحال وجود دارد. با این حال، همهٔ توده‌های LUQ، طحالهای بزرگ نیستند؛ تومورهای معده یاکولون و کیست‌ها یا تومورهای لوزالمعده یا کلیه ممکن است علائم بزرگی طحال را تقلید کنند.

در صورت نیاز، با استفاده از اسکن رادیونوکلئید CT، MRI یا اولتراسونوگرافی کبد و طحال، می‌توان وجود بزرگی طحال را به صورت دقیقتر تعیین نمود. اولتراسونوگرافی، روش انتخابی جهت ارزیابی معمول اندازهٔ طحال است (مقدار طبیعی = حداکثر قطر سری - دمی معادل ۱۳cm) زیرا حساسیت و اختصاصیت بالایی دارد و بی‌خطر، غیرتهاجمی، سریع، سرپایی و کم هزینه می‌باشد. اسکن‌های پزشکی هسته‌ای نیز دقیق، حساس و قابل‌اعتماد هستند اما گرانقیمت بوده، به زمان بیشتری برای دستیابی به اطلاعات نیاز دارند و از تجهیزات غیرمتحرک استفاده می‌کنند. مزیت این اسکن‌ها تشخیص بافت طحال فرعی است. CT و MRI نیز به دقت اندازهٔ طحال را تعیین می‌کنند، اما تجهیزات آنها غیرمتحرک بوده و گرانقیمت هستند. به نظر می‌رسد MRI نسبت به CT مزیتی نداشته باشد. تغییرات ساختمان طحال مانند ضایعات توده‌ای، انفارکتوس‌ها، ارتشاح غیرهمگون و کیست‌ها به وسیلهٔ CT، MRI یا اولتراسونوگرافی راحت‌تر ارزیابی می‌شوند. هیچ یک از این روشها در تشخیص ارتشاح پراکندهٔ طحال (مثلاً بیماری هوجکین) چندان قابل اعتماد نیستند.

تشخیص افتراقی

فهرستی از بسیاری از بیماری‌های مرتبط با بزرگی طحال در جدول ۲-۷۹ آمده است. این بیماری‌ها بر اساس مکانیسم‌های احتمالی مسئول بزرگی طحال، گروه‌بندی شده‌اند:

۱. هیپرپلازی یا هیپرتروفی مرتبط با یک عملکرد خاص طحال، مثلاً هیپرپلازی رتیکولواندوتلیال (هیپرتروفی عملکردی طحال) در بیماری‌هایی مانند اسفروسیتوز ارثی یا سندرم‌های تالاسمی که نیاز به برداشت مقدار زیادی گلبول قرمز غیرطبیعی وجود دارد؛ هیپرپلازی ایمنی در پاسخ به عفونت سیستمیک(مونونوکلئوز عفونی، اندوکاردیت باکتریال تحت حاد) یا بیماری‌های ایمونولوژیک (ترومبوسیتوپنی ایمنی، SLE، سندرم فِلتی[2]).

1- Traube's semilunar space

2- Felty's syndrome

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۷۹ بیماری‌های مرتبط با بزرگی طحال که بر اساس مکانیسم بیماریزایی گروه‌بندی شده‌اند

بزرگی طحال به علت افزایش نیاز به عملکرد طحال	
هیپرپلازی سیستم رتیکولواندوتلیال(برای حذف گویچه‌های قرمز بیمار)	لیشمانیازیس
اسفروسیتوز	تریپانوزومیازیس
اوایل کم‌خونی سلول داسی‌شکل	اِرلیشیوزیس (Ehrlichiosis)
اُوالوسیتوز	اختلالات تنظیم ایمنی
تالاسمی ماژور	آرتریت روماتوئید (سندرم فِلتی)
اختلالات هموگلوبین	لوپوس اریتماتوی سیستمیک
هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه	بیماری‌های کلاژن واسکولار
کم‌خونی وخیم (آنمی pernicious)	بیمای سرم
هیپرپلازی ایمنی	کم‌خونیهای همولیتیک ایمنی
پاسخ به عفونت (ویروسی، باکتریال، قارچی، انگلی)	موارد ترومبوسیتوپنی با مکانیسم ایمنی
مونونوکلئوز عفونی	نوتروپنی ایمنی
ایدز	واکنش‌های دارویی
هپاتیت ویروسی	لنفادنوپاتی آنژیوایمونوبلاستیک
سیتومگالوویروس	سارکوئیدوز
اندوکاردیت باکتریال تحت حاد	تیروتوکسیکوز (هیپرتروفی لنفوئید خوش‌خیم)
سپتی‌سمی باکتریال	درمان با اینترلوکین -۲
سیفلیس مادرزادی	خونسازی خارج مغز استخوان
آبسهٔ طحال	میلوفیبروز
سل	آسیب مغز استخوان بوسیلهٔ سموم، پرتوها، استرونسیوم
هیستوپلاسموز	ارتشاح مغز استخوان بوسیلهٔ تومورها، لوسمی‌ها، بیماری گوشه
مالاریا	
بزرگی طحال به علت اختلال در جریان خون طحال یا ورید باب	
سیروز	آنوریسم شریان طحالی
انسداد ورید کبدی	شیستوزومیاز کبدی
انسداد ورید باب، درون یا برون کبدی	نارسایی احتقانی قلب
تغییر کاورنوی ورید باب	اکینوکوکوز کبدی
انسداد ورید طحالی	افزایش فشارخون باب (به هر علت، از جمله علل فوق): بیماری Banti
ارتشاح طحال	
رسوبات داخل یا خارج سلولی	بیماری هوجکین
آمیلوئیدوز	سندرم‌های میلوپرولیفراتیو (مانند پلی‌سیتمی حقیقی، ترومبوسیتوز اساسی)
بیماری گوشه	آنژیوسارکوم‌ها
بیماری نیمن ـ پیک	تومورهای متاستاتیک(ملانوم شایعترین تومور می‌باشد)
بیماری Tangier	گرانولوم ائوزینوفیلی
سندرم هورلر و سایر موکوپلی‌ساکاریدوزها	هیستیوسیتوز X
هیپرلیپیدمی‌ها	هامارتوم‌ها
ارتشاح سلولی خوش‌خیم و بدخیم	همانژیوم‌ها، فیبروم‌ها، لنفانژیوم‌ها
لوسمی‌ها (حاد، مزمن، لنفوئید، میلوئید، منوسیتی)	کیست‌های طحالی
لنفوم‌ها	
با علت نامشخص	
بزرگی طحال ایدیوپاتیک	کم‌خونی فقر آهن
بریلیوز	

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

۲. احتقان انفعالی طحال به علت کاهش جریان خون خروجی طحال در وضعیت‌هایی که باعث افزایش فشارخون باب می‌شوند (سیروز، سندرم بود ـ کیاری[1]، نارسایی احتقانی قلب).

۳. بیماری‌های ارتشاحی طحال (لنفوم‌ها، سرطان‌های متاستاتیک، آمیلوئیدوز، بیماری گوشه[2]، اختلالات میلوپرولیفراتیو همراه با خونسازی خارج مغز استخوان).

موارد تشخیص افتراقی هنگامی که طحال بشدت بزرگ باشد، بسیار کمتر است. هنگامی طحال «بشدت بزرگ[3]» است که طحال بیش از ۸cm زیر لبهٔ دنده‌ای چپ لمس گردد یا وزن خشک آن به ۱۰۰۰g یا بیشتر برسد (جدول ۳-۷۹). اکثریت عمدهٔ این بیماران دچار لنفوم غیرهوجکین، لوسمی لنفوسیتی مزمن، لوسمی سلول مویی، لوسمی میلوژنیک مزمن، میلوفیبروز با متاپلازی میلوئید یا پلی‌سیتمی حقیقی هستند.

بررسی آزمایشگاهی

اختلالات عمده‌ای که در بررسی‌های آزمایشگاهی مشاهده می‌شوند، به بیماری سیستمیک زمینه‌ای بستگی دارند. تعداد گویچه‌های قرمز ممکن است طبیعی، کاهش یافته (سندرم‌های نالاسمی ماژور، SLE، سیروز همراه با افزایش فشارخون باب) یا افزایش یافته (پلی‌سیتمی حقیقی) باشد. تعداد گرانولوسیت‌ها نیز ممکن است طبیعی، کاهش یافته (سندرم فِلتی، بزرگی طحال ناشی از احتقان، لوسمی‌ها) یا افزایش یافته (عفونت‌ها یا بیماری‌های التهابی، اختلالات میلوپرولیفراتیو) باشد. همچنین، تعداد پلاکت‌ها نیز ممکن است طبیعی باشد یا به علت احتباس[4] و تخریب پلاکت‌ها در طحال بزرگ کاهش یابد (بزرگی طحال ناشی از احتقان، بیماری گوشه، ترومبوسیتوپنی ایمنی) یا افزایش یافته (در اختلالات میلوپرولیفراتیو مانند پلی‌سیتمی حقیقی) باشد.

آزمون شمارش کامل سلول‌های خون ممکن است سیتوپنی یک یا چند نوع از سلول‌های خونی را آشکار کند که پرکاری طحال[5] را مطرح می‌سازد. این وضعیت با بزرگی طحال، کاهش یک یا چند نوع از سلول‌های خونی، طبیعی یا هیپرپلاستیک‌بودن مغز استخوان و پاسخ به طحال‌برداری مشخص می‌شود. پاسخ به طحال‌برداری، دقت کمتری دارد زیرا تصحیح سیتوپنی، بخصوص گرانولوسیتوپنی گاهی پس از برداشتن طحال، پایدار نمی‌ماند. سیتوپنی، از افزایش تخریب سلول‌ها به دنبال کاهش جریان خون از طناب‌های طحال بزرگ و محتقن (بزرگی طحال ناشی از احتقان) و یا از تخریب سلول‌ها با واسطهٔ مکانیسم‌های ایمنی ناشی می‌شود. در پرکاری طحال معمولاً انواع سلول‌های خونی در گسترهٔ خون محیطی، شکل طبیعی دارند، اگرچه امکان دارد گویچه‌های قرمز به علت افزایش زمان عبور از طحال بزرگ به اسفروسیت تغییر شکل یابند. افزایش تولید گویچه‌های قرمز توسط مغز استخوان با افزایش شاخص تولید رتیکولوسیت مشخص می‌گردد، اگرچه این شاخص نیز ممکن است به علت احتباس رتیکولوسیت‌ها در طحال، کمتر از مقدار پیش‌بینی شده باشد.

بررسی‌های آزمایشگاهی بیشتر، به تشخیص‌های افتراقی علل زمینه‌ای که بزرگی طحال فقط یک تظاهر بالینی آنها به شمار می‌رود بستگی دارند.

جدول ۳-۷۹ بیماری‌های مرتبط با بزرگی شدید طحال[1]

لوسمی میلوژنیک مزمن	بیماری گوشه
لنفوم‌ها	لوسمی لنفوسیتی مزمن
لوسمی سلول مویی	سارکوئیدوز
میلوفیبروز با متاپلازی میلوئید	کم‌خونی همولیتیک خودایمن
پلی‌سیتمی حقیقی	همانژیوماتوز منتشر طحال

۱. طحال بیش از ۸cm زیر لبهٔ دنده‌ای چپ لمس می‌شود و / یا بیش از ۱۰۰۰g وزن دارد.

طحال‌برداری[6]

برداشتن طحال برای مقاصد تشخیصی، بخصوص در غیاب بیماری بالینی یا سایر آزمون‌های تشخیصی که وجود بیماری زمینه‌ای را مطرح می‌سازند، معمول نیست. طحال‌برداری غالباً برای کنترل علائم در بیماران مبتلا به بزرگی شدید طحال، جهت کنترل بیماری در بیماران دچار پارگی طحال در اثر ضربه یا برای تصحیح کاهش سلول‌های

1- Budd-chiari syndrome
2- Gaucher's disease
3- massive splenomegaly
4- sequestration
5- hypersplenism
6- splenectomy

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

خونی در بیماران مبتلا به پرکاری طحال یا تخریب یک یا چند نوع از سلول‌های خونی با واسطهٔ ایمنی، انجام می‌شود. طحال‌برداری تنها برای تعیین مرحلهٔ بیماری در مرحلهٔ بالینی I یا II بیماری هوجکین ضرورت دارد که پرتودرمانی به تنهایی، به عنوان روش درمانی درنظر گرفته می‌شود. مرحله‌بندی غیرتهاجمی طحال در بیماری هوجکین، به اندازهٔ کافی جهت اتخاذ تصمیم درمانی قابل‌اعتماد نیست زیرا یک‌سوم طحال‌های با اندازهٔ طبیعی در بیماری هوجکین درگیر بیماری هستند و یک‌سوم از طحال‌های بزرگ، حاوی سلول‌های توموری نیستند. استفادهٔ وسیع از درمان سیستمیک برای تعیین تمام مراحل بیماری هوچکین، نیاز به لاپاروتومی جهت تعیین مرحله و نیز طحال‌برداری را برطرف ساخته است. اگرچه برداشتن طحال در لوسمی میلوژنیک مزمن سیر بالینی بیماری را تغییر نمی‌دهد اما برداشتن طحال بزرگ معمولاً به‌طور قابل توجهی به آسایش بیمار کمک می‌کند و با کاهش قابل توجه نیاز به انتقال خون، درمان بیمار را تسهیل می‌کند. پیشرفت در درمان CML نیاز به اسپلنکتومی برای کنترل علایم را کم کرده است. طحال‌برداری یک درمان ثانویه یا ثالثیه مؤثر برای دو نوع از لوسمی‌های مزمن سلول B: لوسمی سلول مویی‌شکل و لوسمی پرولنفوسیتیک و لنفوم بسیار نادر سلول جبّه‌ای طحال[1] یا ناحیهٔ حاشیه‌ای[2] طحال محسوب می‌شود. برداشتن طحال در این بیماری‌ها ممکن است با پسرفت قابل توجه تومور در مغز استخوان و سایر مناطق بیماری همراه باشد. پسرفت بیماری سیستمیک، بطور مشابهی پس از پرتودهی طحال در بعضی انواع تومورهای لنفوئید، بخصوص لوسمی لنفوسیتی مزمن و لوسمی پرولنفوسیتیک دیده شده است. این اثر را اثر فرامیدانی[3] می‌نامند. پاسخ این تومورهای سیستمیک نسبت به درمان موضعی طحال، حاکی از آن است که هورمون یا عوامل رشدی از طحال رها می‌شوند که بر تکثیر سلول‌های توموری تأثیر می‌گذارند ولی این فرضیه هنوز ثابت نشده است. یک مورد شایع برای طحال‌برداری، پارگی به علت ضربه یا اقدامات پزشکی می‌باشد. در گروهی از بیماران مبتلا به پارگی طحال، کاشت قطعات طحال در صفاق می‌تواند به اسپلنوزیس[4] منجر شود - یعنی وجود چند تکهٔ باقیمانده از بافت طحال که به گردش خون باب اتصال ندارند. این بافتهای طحالی نابجا ممکن است مانند اندومتریوز، سبب درد و انسداد گوارشی شوند. تعداد زیادی از علل خونی، ایمنی و احتقانی مولد بزرگی طحال می‌توانند موجب تخریب یک یا چند نوع از سلول‌های خونی شوند. در اکثریت این موارد، برداشتن طحال می‌تواند کاهش سلول‌های خونی (بخصوص کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی) را تصحیح کند. اندیکاسیون‌های برداشتن طحال در مطالعه بر روی مقدار زیادی از بیماران یک مرکز مراقبت‌های ثالثیه عبارت بودند از: مقاصد تشخیصی در ۱۰٪ بیماران، اهداف درمانی در ۴۴٪ موارد، مرحله‌بندی بیماری هوجکین در ۲۰٪ موارد، و بطور اتفاقی با سایر اعمال جراحی در ۲۶٪ موارد. شاید تنها مورد منع طحال‌برداری، نارسایی مغز استخوان باشد که در این شرایط، طحالِ بزرگ تنها منبع بافت خونساز بدن می‌باشد.

نبود طحال در طولانی‌مدت، اثر اندکی بر وضعیت خونی فرد دارد. در اوایل دورهٔ پس از برداشتن طحال، ممکن است لکوسیتوز (تا ۲۵۰۰۰/μL) و ترومبوسیتوز (تا ۱×۱۰^{۶}/μL) وجود داشته باشد اما طی ۲ تا ۳ هفته، تعداد سلول‌های خونی و میزان بقای هر سه ردهٔ سلولی معمولاً طبیعی خواهد شد. تظاهرات مزمن فقدان طحال عبارت‌اند از: تنوع شدید در شکل و اندازهٔ گویچه‌های قرمز (پوئی‌کیلوسیتوز[5]، آنیزوسیتوز[6]) و وجود اجسام هاول - ژولی (باقیمانده‌های هسته)، اجسام هاینز (هموگلوبین تغییریافته)، وجود نقاط بازوفیلی در گویچه‌های قرمز و گاهی وجود گویچه‌های قرمز هسته‌دار در گردش خون. در صورت مشاهده چنین موارد غیرطبیعی در بیمارانی که طحال آنها برداشته نشده، باید به ارتشاح طحال توسط تومور مشکوک شد که می‌تواند عمل به دام انداختن و گوده گذاری توسط طحال را دچار اختلال کند.

جدی‌ترین پیامد برداشتن طحال، افزایش حساسیت نسبت به عفونت‌های باکتریال، بخصوص باکتری‌های کپسول‌دار مثل استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزا و بعضی ارگانیسم‌های گرم منفی روده‌ای می‌باشد. بیماران کمتر از ۲۰ سال بخصوص نسبت به سپسیس مهلک ناشی از استرپتوکوک پنومونیه حساس هستند و خطر تجمعی سپسیس در بیمارانی که طحالشان برداشته شده، طی ۱۰ سال ۷٪ می‌باشد. میزان کشندگی سپسیس پنوموکوکی در بیمارانی که طحال آنها برداشته شده ۵۰ تا ۸۰ درصد است. حدود ۲۵٪ از بیماران فاقد طحال، در طول حیات خود دچار یک عفونت جدی خواهند شد. بیشترین شیوع این عفونت‌ها

1- splenic mantle cell
2- marginal zone
3- abscopal effect
4- splenosis
5- poikilocytosis
6- anisocytosis

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

طی ۳ سال اول پس از برداشتن طحال دیده می‌شود. حدود ۱۵٪ از این عفونت‌ها، چند میکروبی بوده و شایع‌ترین محل‌های عفونت، ریه، پوست و خون هستند. خطر عفونت‌های ویروسی در بیماران فاقد طحال افزایش نمی‌یابد. حساسیت نسبت به عفونت‌های باکتریال به ناتوانی در برداشت باکتری‌های اپسونیزه شده از جریان خون و نقص در تولید آنتی‌بادی‌های ضدآنتی‌ژن‌های غیروابسته به سلول T (مانند اجزای پلی‌ساکاریدی کپسول باکتری‌ها) مربوط می‌باشد. به تمام بیماران، ۲ هفته قبل از انجام جراحی انتخابی برداشتن طحال، باید واکسن پنوموکوک تزریق شود. کمیتهٔ شورای ایمن‌سازی توصیه می‌کند که حتی آن دسته از بیماران فاقد طحال که واکسن پنوموکوک دریافت کرده‌اند، ۵ سال بعد تحت واکسیناسیون مجدد قرار گیرند. کارآیی این توصیه‌ها در این شرایط ثابت نشده است و حتی این توصیه‌ها، احتمال کاهش یافتن تیتر آنتی‌بادی‌های ضد پنوموکوک با استفاده از این واکسن را نادیده می‌گیرند. واکسن کونژوگهٔ پنوموکوکی مؤثرتری که سلول‌های T را در روند پاسخ‌دهی درگیر می‌سازد (Prevenar, 7-valent)، امروزه در دسترس است. به بیمارانی که تحت عمل جراحی انتخابی برداشتن طحال قرار خواهند گرفت، واکسن نیسریا منژیتیدیس نیز باید تجویز شود. باوجودیکه اطلاعات مبتنی بر مؤثر بودن واکسن هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b برای کودکان بزرگتر و بزرگسالان در دسترس نیست، ممکن است برای بیمارانی که طحال برداری شده‌اند تجویز شود.

به بیمارانی که طحال آنها برداشته شده باید آموزش داده شود که هر تب بدون توجیه را به عنوان یک فوریت پزشکی تلقی کنند. مراجعهٔ فوری پزشکی، همراه با بررسی و درمان موارد مشکوک به باکتریمی، می‌تواند جان بیمار را نجات دهد. استفادهٔ پیشگیرانهٔ معمول از پنی‌سیلین خوراکی، به دلیل احتمال ایجاد نژادهای مقاوم به دارو توصیه نمی‌شود.

بیمارانی که طحال آنها برداشته شده، علاوه بر افزایش حساسیت نسبت به عفونت‌های باکتریال، نسبت به بابزیوز[1] (یک بیماری انگلی) نیز حساسیت دارند. این بیماران باید از مناطقی که انگل بابزیا در آنها به‌طور آندمیک وجود دارد (به عنوان مثال Cape cod، ماساچوست)، اجتناب کنند.

برداشتن طحال با جراحی، یک علت واضح هیپواسپلنیسم می‌باشد. بیماران دچار بیماری سلول داسی‌شکل به علت بروز انفارکتوس‌های متعدد حاصل از بحرانهای داسی‌شدن سلول‌ها در دوران کودکی، دچار تخریب طحال شده‌اند. در واقع، وجود یک طحال قابل لمس در یک بیمار مبتلا به بیماری سلول داسی‌شکل پس از سن ۵ سالگی، وجود یک اختلال هموگلوبینی همزمان مانند تالاسمی یا هموگلوبین C را مطرح می‌کند. بعلاوه، در بیمارانی نیز که به علت ابتلا به یک بیماری نئوپلاستیک یا خودایمنی، تحت پرتوتابی طحال قرار گرفته‌اند، کاهش عملکرد طحال مشاهده می‌شود. اصطلاح هیپواسپلنیسم نسبت به آسپلنیسم[2]، برای پیامدهای فیزیولوژیک برداشتن طحال ترجیح داده می‌شود. اصطلاح آسپلنیسم به یک اختلال مادرزادی نادر، اختصاصی و کشنده اطلاق می‌شود که به‌علت عدم‌رشد طبیعی سمت چپ حفرهٔ سِلومی[3] (که جوانهٔ طحال در آن قرار دارد) به‌وجود می‌آید. نوزادان دچار آسپلنیسم، فاقد طحال هستند اما این موضوع کمترین مشکل آنها می‌باشد. اعضای سمت راست جنین در حال رشد به صورت مشابه در سمت چپ نیز به‌وجود می‌آیند بنابراین در جایی که باید طحال باشد، کبد وجود دارد، دو ریهٔ راست وجود دارند و قلب از دو دهلیز راست و دو بطن راست تشکیل شده است.

اختلالات گرانولوسیت‌ها و منوسیت‌ها ۸۰

Steven M. Holland, John I. Gallin

گویچه‌های سفید، سلول‌های اصلی مولدواکنش‌های ایمنی و التهابی هستند و شامل نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK)، منوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها هستند. این سلول‌ها، عملکردهای اختصاصی دارند، مثل تولید آنتی‌بادی توسط لنفوسیت‌های B یا تخریب باکتری‌ها به‌وسیلهٔ نوتروفیل‌ها؛ اما در هیچ بیماری عفونی واحدی، نقش دقیق هریک از این سلول‌ها بطور کامل شناخته نشده است. بنابراین، درحالی که بطور کلاسیک تصور می‌شود که نوتروفیل‌ها در دفاع از میزبان در برابر

1- babesiosis
2- asplenism
3- coelomic cavity

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

باکتری‌ها نقش مهمی دارند اما ممکن است در دفاع در برابر ویروس‌ها نیز نقش مهمی ایفا نمایند.

گویچه‌های سفید از طریق خون و از محل تولید (مغز استخوان) به بافتهای مختلف منتقل می‌شوند. تعداد طبیعی گویچه‌های سفید خون $4/3-10/8\times10^{9}/L$، با ۷۴-۴۵٪ نوتروفیل، ۴-۰٪ سلول باند، ۴۵-۱۶٪ لنفوسیت، ۱۰-۴٪ منوسیت، ۷-۰٪ ائوزینوفیل، و ۲-۰٪ بازوفیل می‌باشد. تفاوت‌ها بین افراد و بین گروه‌های نژادی مختلف می‌تواند قابل توجه باشد، مثل تعداد کمتر گویچه‌های سفید در نژادهای افریقایی ـ امریکایی خاص. انواع گویچه‌های سفید از یک سلول ریشه‌ای مشترک در مغز استخوان منشأ می‌گیرند. سه‌چهارم سلول‌های هسته‌دار مغز استخوان به تولید گویچه‌های سفید مربوط می‌شوند. تکامل گویچه‌های سفید در مغز استخوان تحت کنترل عوامل مختلفی است که به عنوان عوامل تحریک‌کننده کلونی[1] (CSF) و اینترلوکین‌ها شناخته می‌شوند. از آنجایی که تغییر در تعداد و نوع گویچه‌های سفید غالباً با روندهای بیماری مرتبط است، تعداد کل گویچه‌های سفید (WBC) (تعداد سلول‌ها در هر میکرولیتر) و تعداد هریک از انواع سلول‌ها می‌تواند آگاه‌کننده باشد. این فصل به بحث دربارهٔ نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها اختصاص دارد. **لنفوسیت‌ها و بازوفیل‌ها، به ترتیب، در فصل‌های ۳۷۲e و ۳۷۶ مورد بحث قرار گرفته‌اند.**

نوتروفیل‌ها

تکامل[2]

رویدادهای مهم مربوط به حیات نوتروفیل در **شکل ۱-۸۰** به‌طور خلاصه نشان داده شده‌اند. در انسان بطور طبیعی، نوتروفیل‌ها فقط در مغز استخوان تولید می‌شوند. حداقل تعداد سلول‌های ریشه‌ای موردنیاز برای خونسازی، ۵۰۰-۴۰۰ عدد تخمین زده می‌شود. منوسیت‌های خون انسان، ماکروفاژهای بافتی و سلول‌های استرومایی، عوامل تحریک‌کننده کلونی (CSF) (هورمون‌های موردنیاز برای رشد منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در مغز استخوان) را تولید می‌کنند. سیستم خونساز نه تنها نوتروفیل‌های کافی برای انجام عملکردهای فیزیولوژیک را تولید می‌کند (تقریباً $1/3\times10^{11}$ سلول در روز برای یک فرد ۸۰ کیلوگرمی)، بلکه ذخیرهٔ بزرگی از سلول‌ها را نیز دارا بوده که در پاسخ به التهاب یا عفونت به حرکت درمی‌آیند. به افزایش تعداد نوتروفیل‌های خون، نوتروفیلی و به حضور سلول‌های نابالغ، جابجایی (شیفت) به چپ می‌گویند. به کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون، نوتروپنی گفته می‌شود.

نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها از سلول‌های ریشه‌ای چند طرفیتی (pleuripotent stem cells) تحت تأثیر سیتوکین‌ها و عوامل تحریک‌کننده کلونی به وجود می‌آیند **(شکل ۲-۸۰)**. مرحله تکثیر تا ایجاد متامیلوسیت حدود ۱ هفته و مرحله بلوغ از متامیلوسیت تا ایجاد نوتروفیل بالغ نیز ۱ هفته بطول می‌انجامد. میلوبلاست، اولین سلول پیش‌ساز قابل شناسایی می‌باشد که به پرومیلوسیت تبدیل می‌شود. پرومیلوسیت هنگامی شکل می‌گیرد که گرانول‌های لیزوزومی کلاسیک تولید می‌شوند، که گرانول‌های اولیه یا آزوروفیل[3] نامیده می‌شوند. گرانول‌های اولیه حاوی هیدرولازها، الاستاز، میلوپراکسیداز، کاتپسین G، پروتئین‌های کاتیونی و پروتئین افزایش‌دهندهٔ نفوذپذیری/باکتری‌کش هستند که درکشتن باکتری‌های گرم منفی نقش مهمی دارد. همچنین گرانول‌های آزوروفیل حاوی دفنسین‌ها[4] هستند که یک خانواده از پلی‌پپتیدهای غنی از سیستئین بوده و فعالیت گسترده‌ای برضد باکتری‌ها، قارچ‌ها و بعضی ویروس‌های پوشش‌دار دارند. به دنبال تقسیم پرومیلوسیت، میلوسیت‌ها ایجاد می‌گردند. سلول میلوسیت مسؤول تولید گرانول‌های اختصاصی یا ثانویه می‌باشد. محتویات منحصربه‌فرد (اختصاصی) گرانول‌های ثانویه عبارت‌اند از: لاکتوفرین، پروتئین‌های اتصال یابنده به ویتامین B_{12}، اجزاء غشایی اکسیدکننده نیکوتین آمید ـ آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) که برای تولید پراکسید هیدروژن، هیستامیناز و گیرنده‌هایی برای بعضی عوامل کموتاکسی و عوامل تسهیل‌کنندهٔ اتصال (CR3) مورد نیاز هستند، همچنین گیرنده‌هایی برای اجزای غشای پایه، مانند لامینین به شمار می‌روند. گرانول‌های ثانویه حاوی اسید هیدرولازها نیستند و بنابراین لیزوزوم‌های کلاسیک محسوب نمی‌شوند. بسته‌بندی محتویات گرانول‌های ثانویه طی روند تولید سلول‌های میلوئید بوسیلهٔ پروتئین تسهیل‌کننده اتصال CCAAT/ε -[5] کنترل می‌شود. محتویات گرانول‌های ثانویه به راحتی به فضای خارج سلولی

1- colony-stimulating factor

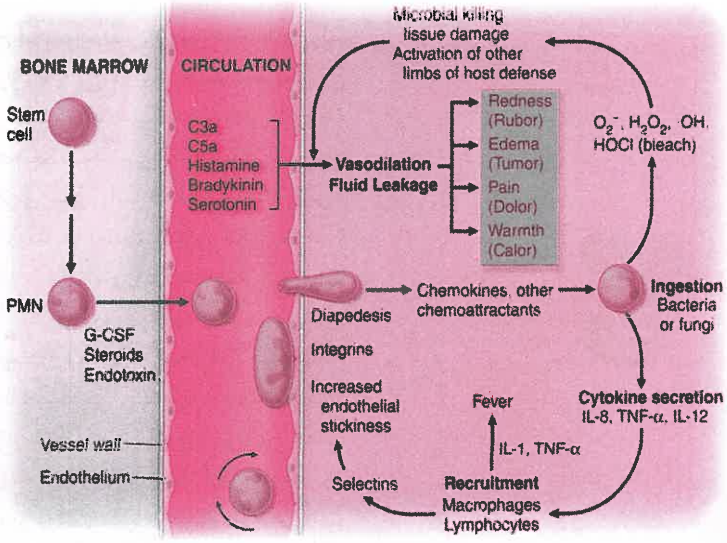
2- maturation

3- Azurophil

4- defensins

5- CCAAT/enhancer biding protein-ε

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۸۰. نمای شماتیک وقایع مربوط به تولید و به‌کارگیری نوتروفیل‌ها و التهاب. چهار نشانهٔ اصلی التهاب (گرمی، تورم، قرمزی، درد) و واکنش متقابل بین نوتروفیل‌ها و سایر سلول‌ها و سیتوکین‌ها نشان داده شده‌اند. G-CSF، عامل محرک کلونی گرانولوسیت؛ IL، اینترلوکین؛ PMN، لکوسیت‌های با هستهٔ چندشکلی؛ TNF-α، عامل نکروز تومور α.

Cell	Stage	Surface Markers[a]	Characteristics
	MYELOBLAST	CD33, CD13, CD15	Prominent nucleoli
	PROMYELOCYTE	CD33, CD13, CD15	Large cell Primary granules appear
	MYELOCYTE	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Secondary granules appear
	METAMYELOCYTE	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Kidney bean–shaped nucleus
	BAND FORM	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b CD10, CD16	Condensed, band–shaped nucleus
	NEUTROPHIL	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b CD10, CD16	Condensed, multilobed nucleus

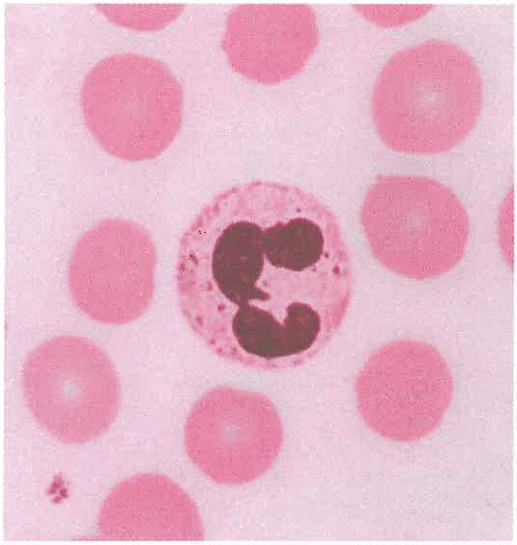
[a]CD = Cluster Determinant; ● Nucleolus; ● Primary granule; ● Secondary granule.

شکل ۲-۸۰. مراحل تکامل نوتروفیل‌ها به‌طور شماتیک نشان داده شده‌اند. G-CSF و GM-CSF برای ادامهٔ این روند ضروری هستند. ویژگی‌های شناسایی‌کننده هر سلول و شاخص‌های سطحی خاص هر سلول برای هر مرحلهٔ تکاملی نشان داده شده‌اند.

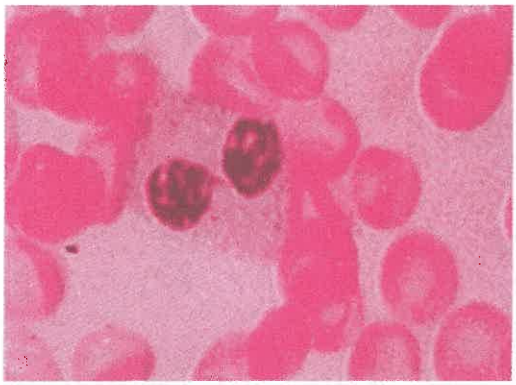
گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

رها می‌شود و ترشح این مواد، نقش مهمی در تنظیم روند التهاب دارد. طی مراحل نهایی تکامل، تقسیم سلولی رخ نمی‌دهد و سلول از مرحلهٔ متامیلوسیت عبور می‌کند و به نوتروفیل باند[1] با هستهٔ سوسیسی‌شکل تبدیل می‌شود (شکل ۳-۸۰). با تکامل سلول باند، هسته به شکل لبوله درمی‌آید. هستهٔ نوتروفیل‌ها به طور طبیعی حداکثر تا ۴ قسمت دارد (شکل ۴-۸۰). افزایش قطعات هسته (بیش از ۵ لوب هسته) ممکن است تظاهری از کمبود فولات یا ویتامین B_{12} باشد، یا در سندرم نوتروپنی مادرزادی که شامل زگیل‌ها، هیپوگاماگلبولینمی، عفونتها و میلوکاتسکی[2] (WHIM)، که در زیر شرح داده شده، دیده شود. در آنومالی پلگر ـ هوِت[3] (شکل ۵-۸۰) که یک صفت ارثی خوش‌خیم غالب و شایع است، نوتروفیل‌هایی با هستهٔ مشخص با دو لوب دیده می‌شوند که باید آنها را از اشکال باند افتراق داد. هسته‌های دو لوبهٔ اکتسابی، یا آنومالی شبه پلگر ـ هوت[4]، می‌تواند در اثر عفونت حاد یا سندرم‌های میلودیسپلاستیک به وجود آید. نقش فیزیولوژیک هستهٔ چندلوبی نوتروفیل‌ها مشخص نیست اما ممکن است به نوتروفیل‌ها اجازه دهد که طی مهاجرت به بافت‌های محل التهاب، تغییر شکل بیشتری را تحمل کنند.

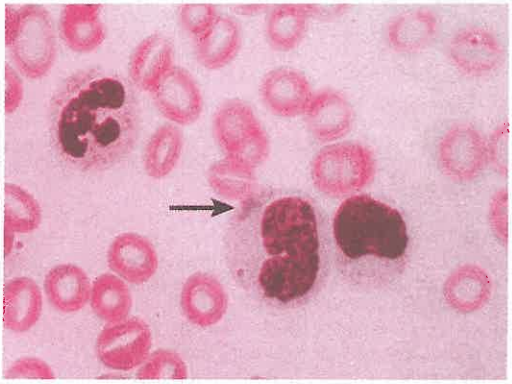
در عفونت باکتریال حاد و شدید، گاهی گرانول‌های واضح



شکل ۴-۸۰. گرانولوسیت نرمال. گرانولوسیت نرمال، یک هسته قطعه قطعه با کروماتین متراکم و توده‌ای دارد. گرانول‌های نوتروفیلی ظریف در سراسر سیتوپلاسم نوتروفیل مشاهده می‌شوند.



شکل ۵-۸۰. آنومالی pelger-Hüet. در این اختلال خوش‌خیم، اکثریت گرانولوسیت‌ها دارای هسته دولُبی هستند. هسته این سلول‌ها شکلی «عینک مانند» (pince-nez) دارد.



شکل ۳-۸۰. سلول نوتروفیل باند با اجسام دهل (Döhle body). نوتروفیل قرار گرفته در مرکز تصویر، با هسته‌ای سوسیس شکل، یک سلول باند است. اجسام Döhle، مناطق غیرگرانولر مجزا و آبی‌رنگی هستند که در قسمت‌های محیطی سیتوپلاسم نوتروفیل در عفونت‌ها و سایر وضعیت‌های توکسیک دیده می‌شوند. این اجسام، تجمعات شبکه اندوپلاسمیک خشن هستند.

1- Band

2- warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis (WHIM)

3- Pelger-Hüet anomaly

4- Pseudo Pelger-Hüet anomaly

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

در سیتوپلاسم‌ها دیده می‌شوند که به این حالت، گرانولاسیون سمی گفته می‌شود. این گرانولاسیون‌های سمی، گرانول‌های آزوروفیل نابالغ یا گرانول‌هایی با رنگ‌پذیری غیرطبیعی هستند. انکلوزیون‌های سیتوپلاسمی که اجسام دُهل (شکل ۳-۸۰) نیز نامیده می‌شوند ممکن است در ضمن عفونت دیده شوند. اینها قطعات شبکهٔ اندوپلاسمیک غنی از ریبوزوم هستند. واکوئول‌های بزرگ نوتروفیل‌ها غالباً در عفونت حاد باکتریایی وجود دارند و احتمالاً غشای پینوسیتوز شده (درونی‌شده[1]) می‌باشند.

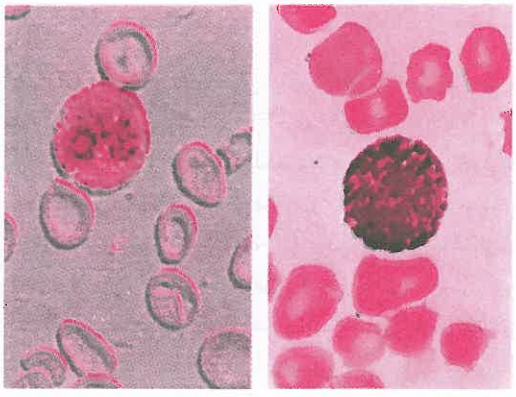
نوتروفیل‌ها، عملکردهای متنوعی دارند. انواعی از آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی تولید شده‌اند که تنها یک نوع از نوتروفیل‌های بالغ را شناسایی می‌کنند. اهمیت ناهمگونی نوتروفیل‌ها نامعلوم است.

شکل ظاهری ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها در شکل ۶-۸۰ مشاهده می‌شود.

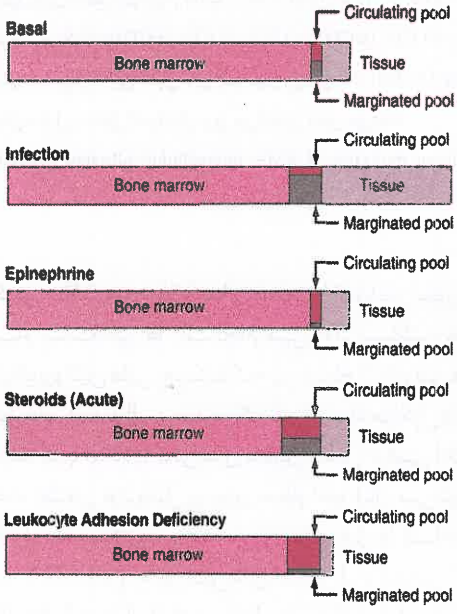
رهاشدن سلول‌ها از مغز استخوان و اجزای سلولی در گردش خون

در حالت عادی (تحریک‌نشده) پیام‌های اختصاصی، شامل اینترلوکین یک (IL-1)، عامل نکروز تومور α (TNF-α)، عوامل محرک کلونی (CSF)، اجزای کمپلمان و کموکاین‌ها[2]، گویچه‌های سفید را از مغز استخوان به حرکت درمی‌آورند و این گویچه‌ها به گردش خون وارد می‌شوند. در شرایط طبیعی، حدود ۹۰٪ از مجموعهٔ نوتروفیل‌ها در مغز استخوان، ۳-۲٪ از آنها در گردش خون و بقیه در بافت‌ها قرار دارند (شکل ۷-۸۰).

حوضچهٔ در حال گردش به صورت دو بخش پویا وجود دارد: بخشی که آزادانه در گردش خون حرکت می‌کند و گروهی که حاشیه‌نشینی کرده است. مجموعه‌ای که آزادانه حرکت می‌کند، در حالت پایه، حدود نیمی از نوتروفیل‌ها را تشکیل می‌دهد و متشکل از سلول‌هایی است که در داخل خون هستند و با اندوتلیوم عروق در تماس نیستند. گویچه‌های سفید حاشیه‌ای در تماس فیزیکی نزدیک با اندوتلیوم هستند (شکل ۸-۸۰). در گردش خون ریوی که بستر مویرگی وسیعی وجود دارد (تقریباً ۱۰۰۰ مویرگ به ازاء هر حبابچه)، به دلیل اینکه اندازهٔ مویرگ‌ها معادل یک نوتروفیل بالغ است، حاشیه‌نشینی رخ می‌دهد. بنابراین برای عبور نوتروفیل‌ها از بستر ریوی، انعطاف‌پذیری و قابلیت تغییر شکل نوتروفیل‌ها ضروری می‌باشد. با افزایش سفتی و کاهش قابلیت تغییر شکل نوتروفیل‌ها، به دام افتادن و حاشیه‌نشینی این سلول‌ها در ریه افزایش می‌یابد. در مقابل، در ونول‌های پس مویرگی گردش خون عمومی، حاشیه‌نشینی نوتروفیل‌ها با واسطهٔ



شکل ۶-۸۰. ائوزینوفیل (چپ) و بازوفیل طبیعی (راست). ائوزینوفیل حاوی گرانول‌های بزرگ برنگ نارنجی روشن و هسته دولُبی هستند. بازوفیل‌ها حاوی گرانول‌های بزرگ سیاه ـ بنفش هستند که هسته سلول را محوساخته‌اند.

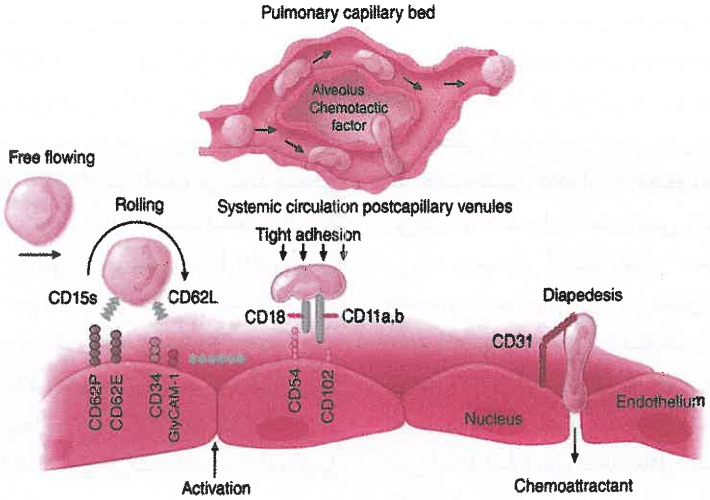


شکل ۷-۸۰. نمای شماتیک از توزیع و حرکت نوتروفیل‌ها بین مجموعه‌های مختلف آناتومیک و عملکردی.

1- internalized

2- chemokines

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۸-۸۰. عبور نوتروفیل از مویرگهای ریوی به قابلیت تغییر شکل نوتروفیل بستگی دارد. سفتی نوتروفیل (مثلاً به علت C5a)، به دام افتادن نوتروفیل در ریه را تسهیل می‌کند و باعث می‌شود این سلول‌ها به روشی که به گیرنده‌های سطحی سلول وابسته نیست، به عوامل بیماریزای ریوی پاسخ دهند. عوامل کموتاکتیک داخل حبابچه‌ای، مانند موادی که توسط بعضی باکتری‌ها (مثلاً استرپتوکوک پنومونیه) تولید می‌شوند، باعث دیاپدز نوتروفیل‌ها از مویرگ‌های ریوی به فضای حبابچه‌ای می‌شوند. واکنش متقابل نوتروفیل با اندوتلیوم ونول‌های پس از مویرگ‌های سیستمیک، به مولکول‌های اتصالی وابسته است. نوتروفیل با استفاده از سلکتین‌ها در طول اندوتلیوم می‌غلتد: CD15s از نوتروفیل (سیالیل ـ لوئیس^{x}) به CD62E (سلکتین -E) و CD62P (سلکتین -P) روی سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شود. CD62L (سلکتین -L) موجود بر روی نوتروفیل‌ها به CD34 و سایر مولکول‌های سطح اندوتلیوم (مانند GlyCAM-1) متصل می‌گردد. کموکین‌ها یا سایر عوامل فعال‌سازی، "اتصال محکم" با واسطهٔ اینتگرین‌ها را تحریک می‌کنند: CD11a/CD18 (LFA-1) و CD11b/CD18 (CR3, Mac-1) به CD54 (ICAM-1) و CD102 (ICAM-2) بر روی اندوتلیوم متصل می‌شوند. دیاپدز از بین سلول‌های اندوتلیال رخ می‌دهد: CD31 (PECAM-1) که بر روی سطح نوتروفیل‌های مهاجر ظاهر می‌شود، با CD31 که در محل اتصال سلول ـ سلول اندوتلیال بروز می‌کند، واکنش می‌دهد.

CD= cluster determinant; GlyCAM= glycosylation-dependant cell adhesin molecule; ICAM= intercellular adhesion molecule; PECAM= platelet/ endothelial cell adhesion molecule

واکنش متقابل بین مولکول‌های سطحی اختصاصی سلول به نام سلکتین‌ها[1] انجام می‌شود. سلکتین‌ها، گلیکوپروتئین‌هایی هستند که بر سطح نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال عرضه می‌گردند و از جمله مولکول‌هایی هستند که با ایجاد واکنش‌های متقابل با میل ترکیبی اندک، باعث غلتیدن نوتروفیل بر روی سطح اندوتلیال می‌شوند. مولکول L- سلکتین موجود بر روی نوتروفیل‌ها [شاخص گروه (CD)62L] به پروتئین‌های گلیکوزیله واقع بر روی سلول‌های اندوتلیال [مانند مولکول چسبندگی سلولی وابسته به گلیکوزیلاسیون (Gly CAM1) و CD34] متصل می‌گردد. گلیکوپروتئین‌های موجود بر روی سطح نوتروفیل‌ها، مهمتر از همه سیالیل ـ لوئیس^{x} (SLe^{x})[2]، (CD15s)، نقطهٔ هدف اتصال مولکول‌های سلکتین موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال [E- سلکتین (CD62E) و P- سلکتین (CD62P)] و سایر لکوسیت‌ها هستند. در پاسخ به محرک‌های کموتاکتیک مترشحه از بافت‌های آسیب‌دیده (مانند C5a، لکوترین IL-8, B4) یا فرآورده‌های باکتری‌ها [مانند N- فرمیل متیونیل لوسیل فنیل‌آلانین[3] چسبندگی نوتروفیل‌ها افزایش یافته و این سلول‌ها از طریق اینتگرین‌ها[4] به اندوتلیوم می‌چسبند. اینتگرین‌ها، گلیکوپروتئین‌های گویچه‌های سفید هستند که به صورت مجموعه‌هایی متشکل از یک زنجیرهٔ مشترک CD18-β در

1- selectins
2- sialyl-Lewis^{x}
3- f-met-leu-phe
4- integrins

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ترکیب با CD11a (LFA-1) CD11b, (که Mac-1، CR3، یا گیرندهٔ C3bi نیز نامیده می‌شود) و CD11c (95, p150 یا CR4) وجود دارند. CD11a/CD18 و CD11b/CD18 به گیرنده‌های اختصاصی اندوتلیوم [مولکول‌های چسبندگی بین سلول (ICAM) نوع ۱ و ۲] متصل می‌شوند.

در اثر تحریک، L- سلکتین از نوتروفیل‌ها ریزش پیدا می‌کند، و E- سلکتین، احتمالاً به خاطر ریزش از سلول‌های اندوتلیال، در خون افزایش پیدا می‌کند. گیرنده‌های مربوط به مواد جاذب شیمیایی و اپسونین‌ها به حرکت درآمده، فاگوسیت‌ها به سمت منبع مواد جاذب شیمیایی در فضای خارج سلولی به حرکت درآمده، فعالیت حرکتی آنها افزایش می‌یابد (کموکینزیس [1]) و به شیوهٔ جهت‌دار به بافت‌ها مهاجرت می‌کنند (کموتاکسی). روند مهاجرت به بافت‌ها دیاپدز نامیده می‌شود و شامل خزیدن نوتروفیل‌ها بین سلول‌های اندوتلیال پس مویرگی است که اتصالات بین سلول‌های مجاور را باز می‌کند تا به گویچه‌های سفید اجازهٔ عبور دهد. در روند دیاپدز، مولکول چسبندگی سلول پلاکتی / سلول اندوتلیال ($PECAM_1$ یا CD_{31}) دخالت دارد که بر روی سطح لکوسیت‌های مهاجرت‌کننده و سلول‌های اندوتلیال، هر دو، بیان می‌شود. پاسخ‌های اندوتلیال (افزایش جریان خون به علت اتساع عروق و افزایش نفوذپذیری عروق) با واسطهٔ آنافیلاتوکسین‌ها (مانند C5a, C3a)، همچنین مواد گشادکنندهٔ عروق از قبیل هیستامین، برادی‌کینین، سروتونین، اکسید نیتریک، عامل رشد اندوتلیوم عروق (VEGF) و پروستاگلاندین‌های E و I رخ می‌دهند. سیتوکین‌ها بعضی از این روندها را تنظیم می‌کنند [مانند القای اثر VEGF توسط TNF-α و مهار پروستاگلاندین E توسط IFN-γ].

در یک فرد بالغ سالم، اکثر نوتروفیل‌ها با مهاجرت از طریق مخاط مجرای گوارش، بدن را ترک می‌کنند. بطور طبیعی، نوتروفیل‌ها مدت کوتاهی را در گردش خون می‌گذرانند (نیمه عمر ۶ تا ۷ ساعت) و نوتروفیل‌های مسن به وسیلهٔ ماکروفاژهای موجود در ریه و طحال پاکسازی می‌شوند. نوتروفیل‌ها پس از ورود به بافت‌ها، آنزیم‌هایی را آزاد می‌کنند (مانند کلاژنازو اِلاستاز) که به تشکیل حفرهٔ آبسه کمک می‌کنند. نوتروفیل‌ها، مواد بیماریزایی را می‌بلعند که توسط IgG و C3b اپسونیزه شده‌اند. فیبرونکتین و تتراپپتید tuftsin، فاگوسیتوز را تسهیل می‌کنند.

با انجام فاگوسیتوز، ناگهان مصرف اکسیژن زیاد شده و شنت هگزوز ـ منوفسفات فعال می‌شود. نوعی آنزیم NADPH اکسیداز مرتبط با غشاء که از اجزای غشایی و سیتوزولی تشکیل شده است، پس از متصل‌شدن اجزاء به یکدیگر، باعث احیاشدن اکسیژن و تولید آنیون سوپراکسید می‌شود که سپس به پراکسید هیدروژن و فرآورده‌های سمی اکسیژن (مانند بنیان هیدروکسیل) تبدیل می‌شود. پراکسید هیدروژن + کلرید + میلوپراکسیداز نوتروفیل، اسید هیپوکلرو (سفیدکننده)، هیپوکلریت و کلر تولید می‌کند. ترکیبات فوق‌الذکر با اکسید و هالوژنه‌کردن میکروارگانیسم‌ها و سلول‌های توموری به آنها آسیب می‌رسانند و در صورتی که کنترل نشوند، قادرند به بافت‌های بدن میزبان نیز آسیب برسانند. پروتئین‌های شدیداً کاتیونی، دفنسین‌ها، الاستاز، کاتپسین و احتمالاً اکسید نیتریک نیز در کشتن میکروب‌ها نقش دارند. لاکتوفرین آهن را، که عامل رشد مهمی برای میکروارگانیسم‌ها بخصوص قارچ‌ها می‌باشد، شلاته می‌کند. سایر آنزیم‌ها، از قبیل لیزوزیم و اسید پروتئازها به هضم باقیمانده‌های میکروبی کمک می‌کنند. نوتروفیل‌ها پس از ۱ تا ۴ روز در بافت‌ها می‌میرند. روند آپوپتوز نوتروفیل‌ها نیز به‌وسیلهٔ سیتوکین‌ها تنظیم می‌شود: عامل محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) و IFN-γ بر عمر آنها می‌افزایند. در بعضی شرایط، مانند افزایش حساسیت تأخیری، تجمع منوسیت‌ها طی ۶ تا ۱۲ ساعت از آغاز التهاب رخ می‌دهد. مجموعهٔ منوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و میکروارگانیسم‌هایی که در مراحل مختلف هضم قرار داشته و سلول‌های تغییر شکل‌یافتهٔ بافتی، تشکیل اگزودای التهابی یعنی «چرک» را می‌دهند. میلوپراکسیداز رنگ مشخص سبز را به چرک داده و ممکن است از طریق غیرفعال ساختن مواد جاذب شیمیایی و بی‌حرکت ساختن سلول‌های فاگوسیتی، در خاتمه‌دادن به التهاب نقش داشته باشد.

نوتروفیل‌ها به بعضی سیتوکین‌ها پاسخ می‌دهند [IFN-γ، عامل محرک کلونی ماکروفاژ ـ گرانولوسیت (GM-CSF)، IL-8] و سیتوکین‌ها و پیام‌های کموتاکتیک ایجاد می‌کنند [IL-8, TNF-α ، پروتئین التهابی ماکروفاژ (MIP-1)] که پاسخ التهابی را تنظیم می‌کنند. f-met-leu-phe یا لکوترین B_4، تولید IL-8 توسط نوتروفیل‌ها را در حضور فیبرینوژن تحریک می‌کند و به صورت اتوکرین، روند التهاب را شدت می‌بخشد. کموکین‌ها

1- chemokinesis

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

(سیتوکین‌های جذب‌کننده شیمیایی)، پروتئین‌های کوچکی هستند که به وسیلهٔ انواع مختلف سلول‌ها، شامل سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال، فیبروبلاست‌ها، نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها تولید می‌شوند و فراخوانی و فعال‌سازی نوتروفیل، منوسیت، ائوزینوفیل و لنفوسیت را تنظیم می‌کنند. کموکین‌ها پیام‌های خود را از طریق گیرنده‌های هتروتریمر متصل به پروتئین G انتقال می‌دهند که ۷ قسمت داخل غشای سلولی دارند. نوع مشابهی از گیرنده‌های سطح سلولی، میانجی پاسخ به مواد جاذب شیمیایی کلاسیک، مانند f-met-leu-phe و C5a می‌باشند. چهار گروه از کموکین‌ها براساس ساختمان سیستئین نزدیک به انتهای N، شناسایی شده‌اند: CXXXC, CXC, CC, C. سیتوکین‌های CXC، مانند IL-8، عمدتاً نوتروفیل‌ها را جلب می‌کنند؛ کموکین‌های CC مانند MIP-1، لنفوسیت‌ها، منوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها را جلب می‌کنند؛ لنفوتاکتین کموکین C، سلول‌های T را جلب می‌کند؛ کموکین CXXXC (fractalkine)، نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و سلول‌های T را جذب می‌نماید. این مولکول‌ها و گیرنده‌های آنها، نه تنها حرکت و فعال‌سازی سلول‌های التهابی را تنظیم می‌کنند، بلکه به عنوان گیرنده‌های کمکی برای عفونت HIV نیز عمل می‌نمایند (فصل ۲۲۶) و در سایر عفونت‌های ویروسی نظیر عفونت نیل غربی و آتروژنز نقش دارند.

اختلالات مربوط به نوتروفیل‌ها

وجود نقص در چرخهٔ زندگی نوتروفیل‌ها می‌تواند به اختلال عملکرد آنها و کاهش دفاع میزبان منجر شود. التهاب غالباً ضعیف می‌شود و پیامد بالینی آن غالباً عود عفونت‌های شدید باکتریال و قارچی است. زخم‌های آفتی غشاهای مخاطی (زخم‌های خاکستری فاقد چرک)، ژنژیویت و بیماری بافت اطراف دندان، بیانگر اختلال سلول‌های فاگوسیتی است. بیماران دچار نقایص مادرزادی فاگوسیت‌ها ممکن است طی چند روز ابتدای حیات به عفونت مبتلا شوند. عفونت‌های پوست، گوش، مجرای تنفسی فوقانی و تحتانی و استخوان شایع است. سپسیس و مننژیت نادر هستند. در بعضی اختلالات، شیوع عفونت متغیر است و بیماران ممکن است ماه‌ها یا حتی سال‌ها، فاقد عفونت مهمی باشند. درمان قاطعانه چنین بیماری‌های مادرزادی، میزان بقای این بیماران را به بیش از ۳۰ سال افزایش داده است.

کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون (نوتروپنی)[1]

پیامدهای حاصل از فقدان نوتروفیل‌ها، چشمگیر هستند. هنگامی که تعداد نوتروفیل‌ها به کمتر از ۱۰۰۰/μL سقوط می‌کند، حساسیت به بیماری‌های عفونی به شدت افزایش می‌یابد. هنگامی که تعداد مطلق نوتروفیل‌ها[2] (مجموع آشکال باند و نوتروفیل‌های بالغ) به کمتر از ۵۰۰/μL کاهش می‌یابد، کنترل فلور میکروبی داخلی بدن (مثلاً دهان یا روده) دچار اختلال می‌شود. هنگامی که تعداد مطلق نوتروفیل‌ها (ANC) به کمتر از ۲۰۰/μL می‌رسد، روند التهاب موضعی وجود ندارد. کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون می‌تواند به علت کاهش تولید، افزایش تخریب محیطی یا تجمع بیش از حد نوتروفیل‌ها در بافت‌های محیطی رخ دهد. کاهش تعداد نوتروفیل‌ها به پایین‌تر از میزان معمول، همراه با نقص در افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در پاسخ به عفونت یا سایر موارد مشابه، به بررسی نیاز دارد. کاهش حاد جمعیت نوتروفیل‌های خون، مانند موارد پس از شیمی‌درمانی سرطان، نسبت به موارد درازمدت (ماه‌ها تا سال‌ها) که در پاسخ به عفونت یا تجویز کنترل شدهٔ اندوتوکسین (قسمت "تشخیص آزمایشگاهی" را در زیر ببینید) برطرف می‌شوند، با خطر بیشتری از لحاظ عفونت همراه هستند.

بعضی از علل ارثی و اکتسابی نوتروپنی در جدول ۱-۸۰ آمده است. شایع‌ترین موارد کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون، درمانزاد هستند و به علت مصرف داروهای سیتوتوکسیک یا سرکوب‌کننده ایمنی برای درمان بدخیمی‌ها یا کنترل بیماری‌های خودایمنی پدید می‌آیند. این داروها به دلیل کاهش تولید سلول‌های پیش‌ساز (بنیادی) مغز استخوان که رشد سریعی دارند، باعث کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون می‌شوند. بعضی آنتی‌بیوتیک‌ها از قبیل کلرامفنیکل، تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول، فلوسیتوزین، ویدارابین و داروی ضد رتروویروس زیدوودین با مهار تکثیر سلول‌های پیش‌ساز میلوئید می‌توانند باعث کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون شوند. آزاتیوپرین و ۶- مرکاپتوپورین توسط آنزیم تیوپورین متیل ترانسفراز (TMPT) متابولیزه می‌شوند، کمبود عملکرد پلی‌مورفیسمی آن که در ۱۱٪ سفیدپوستان یافت می‌شود، می‌تواند منجر به تجمع ۶- تیوگوانین و سمیت عمیق مغز استخوان شود. مهار مغز استخوان معمولاً وابسته به دوز بوده و به مصرف مداوم دارو

1- neutropenia

2- absolute neutrophil count (ANC)

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ارتباط دارد. توقف استفاده از مواد مضر و G-CSF انسانی نوترکیب، قادر به تصحیح این حالت می‌باشد.

مکانیسم مهم دیگر در موارد نوتروپنی‌های درمان‌زاد[1]، اثر داروهایی است که به صورت هاپتن‌های ایمنی عمل می‌کنند و نوتروفیل‌ها یا پیش‌سازهای آنها را مستعد تخریب محیطی با واسطهٔ ایمنی می‌کنند. این شکل از کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون، طی ۷ روز از مصرف دارو ممکن است مشاهده شود؛ درصورتی که قبلاً فرد دارو را مصرف کرده باشد، آنتی‌بادی‌ها از قبل در بدن وی وجود دارند و کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون طی چند ساعت پس از مصرف دارو ممکن است روی دهد. اگرچه هر دارویی ممکن است باعث ایجاد این اختلال شود اما شایع‌ترین علل آن، آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند ترکیبات حاوی سولفا، پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها هستند که مصرف آنها رایج می‌باشد. تب و ائوزینوفیلی نیز ممکن است با این واکنش‌های دارویی دیده شوند اما غالباً این نشانه‌ها وجود ندارند. موارد نوتروپنی ناشی از داروها ممکن است شدید باشند اما قطع مصرف دارویی که به آن حساسیت وجود دارد، برای بهبود این اختلال کافی است. بهبودی معمولاً طی ۵ تا ۷ روز مشاهده می‌شود و تا روز دهم کامل می‌شود. از مصرف دوبارهٔ داروی حساسیت‌زا باید اجتناب شود، زیرا غالباً به کاهش ناگهانی نوتروفیل‌های خون منجر خواهد شد. بنابراین باید از تجویز دارو به عنوان چالش تشخیصی اجتناب گردد.

نوتروپنی‌های خودایمن، به علت وجود آنتی‌بادی‌های ضدنوتروفیل در گردش خون، حالت دیگری از موارد اکتسابی کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون به شمار می‌آید که به افزایش تخریب نوتروفیل‌ها منجر می‌شود. کاهش اکتسابی تعداد نوتروفیل‌های خون در عفونت‌های ویروسی، شامل عفونت HIV نیز ممکن است مشاهده شود. گاهی موارد اکتسابی کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون حالت دوره‌ای داشته و در دوره‌های چند هفته‌ای رخ می‌دهند. موارد اکتسابی دوره‌ای یا پایدار کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون ممکن است با افزایش تعداد لنفوسیت‌های بزرگ گرانولار (LGL) همراه باشد (این سلول‌ها ممکن است سلول‌های T، سلول‌های NK و یا سلول‌های شبه NK باشند). بیمارانی که لنفوسیتوز LGL دارند، ممکن است لنفوسیتوز متوسط در خون و مغز استخوان، کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون (نوتروپنی)، افزایش پلی‌کلونال گاماگلبولین‌ها، بزرگی طحال یا آرتریت روماتوئید نیز داشته و فاقد بزرگی گره‌های لنفاوی باشند. این بیماران ممکن است سیری مزمن و نسبتاً پایدار داشته باشند. عفونت‌های باکتریال راجعه شایع می‌باشند؛ اشکال خوش‌خیم و بدخیم این سندرم وجود دارند. در بعضی بیماران، پسرفت خودبخودی بیماری حتی پس از ۱۱ سال رخ داده است که احتمال وجود نوعی اختلال تنظیم ایمنی را حداقل در یک شکل از این اختلال مطرح می‌کند. گلوکوکورتیکوئیدها، سیکلوسپورین، و

جدول ۱-۸۰ علل کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون (نوتروپنی)

کاهش تولید
ناشی از داروها ـ عوامل آلکیلان (نیتروژن موستارد، بوسولفان، کلرامبوسیل، سیکلوفسفامید)؛ ضد متابولیت‌ها (متوترکسات، ۶-مرکاپتوپورین، ۵-فلوسیتوزین)؛ عوامل غیر سیتوتوکسیک [آنتی‌بیوتیک‌ها (کلرامفنیکل، پنی‌سیلین‌ها، سولفونامیدها)، فنوتیازین‌ها، آرامبخش‌ها (مپروبامات)، داروهای ضدتشنج (کاربامازپین)، داروهای آنتی‌سایکوتیک (کلوزاپین)، بعضی دیورتیک‌ها، عوامل ضدالتهاب، داروهای ضدتیروئید، بسیاری داروهای دیگر]
بیماری‌های خونی ـ ناشناخته، نوتروپنی دوره‌ای، سندرم چدیاک ـ هیگاشی، کم‌خونی آپلاستیک، اختلالات ژنتیکی شیرخوارگی (به متن مراجعه کنید).
تهاجم تومور، میلوفیبروز
کمبودهای تغذیه‌ای ـ ویتامین B_{12}، فولات (بخصوص در افراد الکلی)
عفونت ـ سل، تب تیفوئید، بروسلوز، تولارمی، سرخک، منونوکلئوز عفونی، مالاریا، هپاتیت ویروسی، لیشمانیاز، ایدز
تخریب محیطی
آنتی‌بادی‌های ضدنوتروفیل و/یا به دام افتادن نوتروفیل‌ها در طحال یا ریه
اختلالات خودایمنی ـ سندرم فلتی، آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتو
داروها به عنوان هاپتن ـ آمینوپیرین، α- متیل دوپا، فنیل بوتازون، دیورتیک‌های حاوی جیوه، بعضی فنوتیازین‌ها
پلی‌آنژیت گرانولوماتوز (وگنر)
تجمع گویچه‌های سفید در قسمت‌های محیطی (نوتروپنی گذرا)
عفونت باکتریال شدید (اندوتوکسمی حاد)
همودیالیز
بای‌پس قلبی ـ ریوی

1- iatrogenic

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

متوتروکسات به طور معمول برای درمان این سیتوپنی‌ها استفاده می‌شود.

نوتروپنی‌های ارثی انواع وراثتی نوتروپنی نادراند و ممکن است در اوایل کودکی، به صورت نوتروپنی شدید و مداوم یا آگرانولوسیتوز تظاهر کنند. انواع مادرزادی نوتروپنی عبارت‌اند از: سندرم کاستمن[1] (تعداد نوتروفیل‌ها کمتر از ۱۰۰ عدد در هر میکرولیتر) که اغلب به علت جهش‌هایی در ژن ضد آپوپتوز *HAX-1* کشنده است؛ نوتروپنی مزمن و شدید (تعداد نوتروفیل‌ها بین ۳۰۰ تا ۱۵۰۰ عدد در هر میکرولیتر) به دلیل وقوع جهش در ژن الاستاز نوتروفیل (ELANE)؛ نوتروپنی دوره‌ای ارثی، یا به‌عبارت بهتر، خونسازی دوره‌ای، که آنهم به‌علت جهش‌هایی در ژن الاستاز نوتروفیل (ELANE) می‌باشد؛ سندرم هیپوپلازی غضروف ـ مو که به دلیل وقوع جهش در ژن اندوریبونوکلئاز مربوط به پردازش RNA میتوکندری (RMRP) ایجاد می‌شود؛ سندرم شواخمن ـ دیاموند[2] که همراه با نارسایی لوزالمعده به علت وقوع جهش در ژن سندرم (SBDS) Shwachman-Bodian-Diamond ایجاد می‌شود؛ سندرم WHIM[3] [زگیل‌ها، هیپوگاماگلبولینمی، عفونت، میلوکاتکسی (احتباس گلبول‌های سفید در مغز استخوان)]، که با چندین قطعه شدن نوتروفیل‌ها و ایست ردهٔ میلوئید مغز استخوان به علت جهش در گیرندهٔ کموکاین CXCR4 مشخص می‌شود؛ و نوتروپنی‌های همراه با سایر اختلالات ایمنی (آگاماگلبولینمی وابسته به X، سندرم ویسکوت ـ آلدریچ، و کمبود لیگاند CD40). بروز جهش‌هایی در گیرندهٔ G-CSF در موارد شدید و مادرزادی کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون رخ داده، با لوسمی مرتبط است. فقدان سلول‌های هر دو ردهٔ میلوئید و لنفوئید در دیس‌ژنزی[4] رتیکولر به دلیل جهش‌هایی روی می‌دهد که در ژنوم هسته‌ای در قسمت کدگذاری کنندهٔ آنزیم میتوکندریایی آدنیلات کیناز ـ ۲ (AK2) اتفاق می‌افتند.

عوامل مادری نیز ممکن است با کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون در نوزاد مرتبط باشند. عبور IgG ضد آنتی‌ژن‌های موجود بر روی سطح نوتروفیل‌های جنین از طریق جفت، می‌تواند به تخریب محیطی این سلول‌ها در بدن جنین منجر گردد. داروهایی که طی دوران بارداری مصرف می‌شوند (مانند تیازیدها)، ممکن است از طریق کاهش تولید یا افزایش تخریب محیطی سلول‌ها، باعث کاهش تعداد نوتروفیل‌ها در خون نوزاد شوند.

در سندرم فلتی[5] ـ سه گانهٔ آرتریت روماتوئید، بزرگی طحال، و نوتروپنی (فصل ۳۸۰) ـ پادتن‌های تولید شده در طحال طول عمر نوتروفیل‌ها را کاهش می‌دهند، ضمن اینکه LGLها می‌توانند به پیش‌سازهای نوتروفیل‌ها در مغز استخوان حمله کنند. طحال‌برداری ممکن است شمارش نوتروفیل‌ها را در سندرم فلتی افزایش داده و ایمونوگلبولین‌های G متصل شونده به نوتروفیل را در سرم کاهش دهد. تعدادی از این بیماران، دچار کاهش نوتروفیل‌های خون همراه با افزایش سلول‌های LGL نیز می‌باشند. بزرگی طحال که باعث به دام‌افتادن و تخریب نوتروفیل‌ها در طحال می‌شود، در بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی و افزایش فشارخون ورید باب نیز مشاهده می‌شود.

افزایش تعداد نوتروفیل‌های خون (نوتروفیلی)[6]

این حالت به علت افزایش تولید، افزایش رهاشدن نوتروفیل‌ها از مغز استخوان و یا اشکال در حاشیه‌نشینی آنها به‌وجود می‌آید (جدول ۲-۸۰). مهمترین علت حاد نوتروفیلی، عفونت است. عفونت حاد، هم باعث افزایش تولید و هم افزایش رهاسازی نوتروفیل‌ها از مغز استخوان می‌شود. افزایش تولید نوتروفیل‌ها در التهاب مزمن و بعضی بیماری‌های میلوپرولیفراتیو نیز مشاهده می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها، رهاشدن نوتروفیل‌ها از مغز استخوان و به حرکت درآمدن لکوسیت‌های ذخیره‌ای از حاشیهٔ عروق را تحریک می‌کنند. رهاشدن اپی‌نفرین، مثلاً در ورزش شدید، هیجان یا استرس، نوتروفیل‌های حاشیهٔ عروق را در طحال و ریه به حرکت درآورده، تعداد نوتروفیل‌ها را طی چند دقیقه دو برابر می‌کند. کشیدن سیگار می‌تواند شمارش نوتروفیل‌ها را تا محدودهٔ بالاتر از نرمال افزایش دهد. در پاسخ به عفونت و سایر اشکال التهاب حاد، لکوسیتوز با تعداد ۱۰ تا ۲۵ هزار سلول در میکرولیتر دیده می‌شود، که علت آن رهاشدن نوتروفیل‌های حاشیهٔ عروق و به حرکت درآمدن سلول‌های ذخیره‌ای مغز استخوان می‌باشد. افزایش پایدار تعداد نوتروفیل‌های خون در حد ۳۰ تا ۵۰ هزار در میکرولیتر یا

1- Kostmann's syndrome
2- Shwachman-Diamond syndrome
3- Wharts, hypogamaglobulinemia, infections, myelokathexis
4- dysgenesis
5- Felty's syndrome
6- neutrophilia

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۸۰ علل افزایش تعداد نوتروفیل‌های خون

افزایش تولید
ناشناخته
ناشی از داروها ـ گلوکوکورتیکوئیدها، G-CSF
عفونت ـ باکتریال، قارچی، گاهی ویروسی
التهاب ـ آسیب حرارتی، نکروز بافتی، انفارکتوس میوکارد و ریوی، وضعیت‌های افزایش حساسیت، بیماری‌های کلاژن ـ عروقی
بیماری‌های میلوپرولیفراتیو ـ لوسمی میلوسیتی، متاپلازی میلوئید، پلی‌سیتمی حقیقی
افزایش رهاسازی سلول‌ها از مغز استخوان
گلوکوکورتیکوئیدها
عفونت حاد (اندوتوکسین)
التهاب ـ آسیب حرارتی
کاهش یا اِشکال در حاشیه نشینی
داروها ـ اپی‌نفرین، گلوکوکورتیکوئیدها، عوامل ضدالتهاب غیراستروئیدی
استرس، هیجان، ورزش شدید
نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۱ (CD18)؛ نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۲ (لیگاند سلکتین، CD15s)؛ نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳ (FERMT3)
علل متفرقه
اختلالات متابولیک ـ کتواسیدوز، نارسایی حاد کلیه، اکلامپسی، مسمومیت حاد
داروها ـ لیتیوم
سایر موارد ـ کارسینوم متاستاتیک، خونریزی حاد یا همولیز

GCSF= Granulocyte Colony-Stimulating factor

بالاتر، واکنش لوکموئید[1] نامیده می‌شود؛ این اصطلاح غالباً به منظور افتراق این حالت از لوسمی به کار می‌رود. در واکنش لوکموئید، نوتروفیل‌های در گردش معمولاً بالغ بوده و از یک دودمان مشتق نشده‌اند.

ناهنجاری‌های عملکردی نوتروفیل‌ها فهرستی از ناهنجاری‌های ارثی و اکتسابی عملکرد فاگوسیتی در جدول ۳-۸۰ ارائه شده است. بیماری‌های ناشی از این ناهنجاری‌ها را می‌توان به صورت نقایص عملکردی در چسبندگی، کموتاکسی و فعالیت میکروب‌کشی تقسیم‌بندی نمود. ویژگی‌های مشخص‌کننده اختلالات ارثی مهم عملکرد فاگوسیتی در جدول ۴-۸۰ نشان داده شده‌اند.

اختلالات چسبندگی سه نوع اختلال چسبندگی لکوسیتی[2] (LAD) توضیح داده شده‌اند. هر سه اختلال، صفات اتوزومی مغلوب هستند و از عدم توانایی نوتروفیل‌ها در خروج از گردش خون و حرکت به سمت محل عفونت ناشی شده و منجر به لکوسیتوز و افزایش استعداد نسبت به عفونت می‌شود (شکل ۸-۸۰). بیماران مبتلا به LAD1 دچار جهش در CD18 هستند. CD18 یک جزء مشترک اینتگرین‌های Mac-1، LFA-1 و pl50, 95 می‌باشد و جهش در ژن این مولکول، به نقص در چسبیدن محکم نوتروفیل به اندوتلیوم منجر می‌شود. هترودیمر تشکیل شده به وسیلهٔ (Mac-1) CD11b/ CD18، به عنوان گیرنده‌ای برای اپسونین (CR3) C3bi مشتق از کمپلمان هم عمل می‌کند. ژن *CD18* روی قسمت دیستال کروموزوم 21q قرار گرفته است. شدت نقص، شدت بیماری بالینی را تعیین می‌کند. فقدان کامل بیان اینتگرین‌ها، به ایجاد فنوتیپ شدید بیماری منجر می‌شود که در این نوع، بیان اینتگرین‌های موجود بر سطح نوتروفیل‌ها یا سلول‌های B و T فعال شده در اثر تحریک التهابی، افزایش نمی‌یابد. نوتروفیل‌های (و منوسیت‌های) بیماران دچار LAD1 به صورت ضعیف به سلول‌های اندوتلیال و سطوح پوشیده از پروتئین متصل می‌شوند و در انتشار، تجمع و کموتاکسی دچار اختلال هستند. بیماران مبتلا به LAD1، به عفونت‌های عودکننده باکتریال و قارچی مبتلا می‌شوند که پوست، غشای مخاطی دهان، مخاط تناسلی، مجاری تنفسی و گوارشی را درگیر می‌کنند؛ در این بیماران، به دلیل عدم حاشیه‌نشینی سلول‌ها، لکوسیتوز پایدار (تعداد نوتروفیل‌ها بین ۱۵ تا ۲۰ هزار در میکرولیتر) دیده می‌شود و در موارد شدید بیماری، سابقهٔ تاخیر درافتادن بندناف وجود دارد. عفونت‌ها، به ویژه در پوست ممکن است به نکروز منجر شوند و حدود آنها به تدریج گسترش یابد. این عفونت‌ها به کندی بهبود می‌یابند و اسکارهای دیس‌پلاستیک برجا می‌گذارند. شایع‌ترین باکتری‌های عامل عفونت در این بیماران، استافیلوکوک طلایی و باکتری‌های گرم منفی روده‌ای هستند. بیماری LAD2 به علت ناهنجاری در فوکوزیلاسیون[3] SLe^x (CD15s) به وجود می‌آید این لیگاند بر روی سطح نوتروفیل‌ها قرار دارد و با سلکتین‌های موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال واکنش متقابل دارد و باعث

1- leukemoid reaction

2- Leukocyte adhesion deficiency

3- fucosylation

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

جدول ۳-۸۰ انواع اختلالات گرانولوسیت‌ها و منوسیت‌ها

عملکرد	علل اختلال عملکرد		
	ناشی از داروها	اکتسابی	ارثی
چسبندگی ـ تجمع	آسپرین، کلشی‌سین، الکل، گلوکوکورتیکوئیدها، ایبوبروفن، پیروکسیکام	وضعیت نوزادی، هومودیالیز	نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۱، ۲ و ۳
قابلیت تغییر شکل		لوسمی، وضعیت نوزادی، دیابت قندی، نوتروفیل‌های نارس	
کموکینزیس ـ کموتاکسی	گلوکوکورتیکوئیدها (دوز بالا)، auranofin، کلشی‌سین (اثر ضعیف)، فنیل بوتازون، نابروکسن، ایندومتاسین، اینترلوکین ـ۲	آسیب حرارتی، بدخیمی، سوء تغذیه، بیماری دور دندانی، دورهٔ نوزادی، لوپوس اریتماتوی سیستمیک، آرتریت روماتوئید، دیابت قندی، سپسیس، عفونت ویروس آنفلوانزا، عفونت ویروس هرپس سیمپلکس، آکرودرماتیت انتروپاتیکا، ایدز	سندرم چدیاک ـ هیگاشی، کمبود گرانول اختصاصی نوتروفیل، سندرم افزایش IgE ـ عفونت عودکننده (سندرم Job) در بعضی موارد، سندرم داون، کمبود α ـ مانوریدار، اختلالات چسبندگی لکوسیت، سندرم ویسکوت ـ آلدریچ
فعالیت میکروب کشی	کلشی‌سین، سیکلوفسفامید، گلوکوکورتیکوئیدها (دوز بالا)، آنتی‌بادیهای مسدودکننده TNF-α	لوسمی، کم‌خونی آپلاستیک، بعضی موارد کاهش تعداد نوتروفیل‌های خون، کمبود tuftsin، آسیب حرارتی، سپسیس، وضعیت نوزادی، دیابت قندی، سوء تغذیه، ایدز	سندرم چدیاک ـ هیگاشی، کمبود گرانول اختصاصی نوتروفیل، بیماری گرانولوماتوز مزمن، اختلال در محور IL-12/IFN-γ

غلطیدن نوتروفیل‌ها در طول اندوتلیوم می‌شود. به نظر می‌رسد مستعدبودن به عفونت در LAD2 نسبت به LAD1 از شدت کمتری برخوردار است. این بیماری با نام اختلال مادرزادی گلیکوزیلاسیون *IIc* (CDG IIc) نیز شناخته می‌شود، که در اثر جهش در یک GDP ـ فوکوز ترانسپورتر[1] (SLC35C1) روی می‌دهد. LAD3 به صورت افزایش استعداد ابتلا به عفونت، لکوسیتوز، و خونریزی‌های پتشی مانند به دلیل اختلال در فعال‌شدن اینتگرین ناشی از جهش‌هایی در ژن *FERMT3* مشخص می‌گردد.

اختلالات گرانول‌های نوتروفیل شایع‌ترین نقص نوتروفیل‌ها، کمبود میلوپراکسیداز است. این نقص، یک اشکال ارثی گرانول‌های اولیه است که به صورت صفت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد و میزان بروز آن تقریباً ۱ نفر در هر ۲۰۰۰ نفر می‌باشد. کمبود منفرد میلوپراکسیداز با اشکال بالینی در دفاع میزبان همراه نیست زیرا سایر سیستم‌های دفاعی، مانند تولید پراکسیدهیدروژن تقویت می‌شوند. فعالیت میکروب‌کشی نوتروفیل‌ها با تأخیر انجام می‌شود اما وجود دارد. کمبود میلوپراکسیداز ممکن است سایر نقایص اکتسابی دفاع میزبان را تشدید نماید و بیماران مبتلا به کمبود میلوپراکسیداز و دیابت به عفونت‌های کاندیدایی مستعدتر هستند. یک حالت اکتسابی کمبود میلوپراکسیداز، در لوسمی‌های میلومنوسیتی و لوسمی حاد میلوئید مشاهده می‌شود.

سندرم چدیاک ـ هیگاشی[2] (CHS)، نوعی بیماری نادر با وراثت اتوزومی مغلوب است که به علت وجود نقصی در پروتئین انتقال لیزوزومی (LYST) ایجاد می‌شود. این پروتئین به وسیلهٔ ژن *CHS1* در lq42 رمزگذاری می‌شود. وجود این پروتئین برای بسته‌بندی و رهاسازی طبیعی گرانول‌ها ضروری می‌باشد. نوتروفیل‌ها (و تمام سلول‌های حاوی لیزوزوم) در بیماران مبتلا به CHS، به طور مشخصی دارای گرانول‌های بزرگ هستند (شکل ۹-۸۰) که آن را تبدیل به یک بیماری سیستمیک می‌کند. بیماران مبتلا به CHS دچار نیستاگموس و زالی پوستی ـ چشمی نسبی هستند و به عفونت‌های زیادی با عوامل باکتریایی متعدد مبتلا می‌شوند.

1- GDP-fucose transporter

2- Chédiak-Higashi syndrome

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۴-۸۰ اختلالات وراثتی عملکرد فاگوسیتی: ویژگی‌های افتراق‌دهنده

تظاهرات بالینی	نقایص مولکولی یا سلولی	تشخیص
بیماری‌های گرانولوماتوز مزمن (۷۰٪ موارد وابسته به X، ۳۰٪ اتوزومی مغلوب)		
عفونت‌های شدید پوست، گوش، ریه، کبد، و استخوان با میکروارگانیسم‌های کاتالاز ـ مثبت مانند استافیلوکوک طلایی، بورخولدریا سپاشیا *complex* گونه‌های آسپرژیلوس، کروموباکتریوم ویولاسئوم؛ غالباً کشت ارگانیسم‌ها دشوار است، التهاب شدید با ایجاد گرانولوم، چرکی‌شدن گره‌های لنفاوی به‌طور شایع؛ گرانولوم‌ها ممکن است باعث انسداد مجرای گوارش یا مجاری ادراری ـ تناسلی شوند؛ التهاب لثه، زخم‌های آفتی، درمانیت سبورئیک	فقدان انفجار تنفسی به علت نبود یکی از چهار زیر واحد NADPH اکسیداز در نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها	آزمون NBT یا DHR؛ عدم تولید سوپراکسید و H_2O_2 به وسیلهٔ نوتروفیل‌ها؛ ایمونوبلات برای اجزای NADPH اکسیداز؛ تشخیص ژنتیکی
سندرم چدیاک ـ هیگاشی (اتوزومی مغلوب)		
عفونت‌های چرکزای عودکننده، بخصوص با استافیلوکوک طلایی، تعداد زیادی از بیماران در دوران نوجوانی دچار بیماری شبیه لنفوم می‌شوند؛ بیماری دور دندانی؛ زالی نسبی چشمی ـ پوستی؛ نیستاگموس؛ نوروپاتی محیطی پیشرونده، در بعضی بیماران عقب افتادگی ذهنی	کاهش کموتاکسی و ادغام فاگولیزوزوم‌ها، افزایش فعالیت انفجار تنفسی، نقص در خروج سلول‌ها از مغز استخوان، پنجرهٔ پوستی غیرطبیعی، اشکال در *CHS1*	گرانول‌های اولیهٔ غول‌آسا در نوتروفیل‌ها و سایر سلول‌های حاوی گرانول (رنگ‌آمیزی رایت)؛ تشخیص ژنتیکی
کمبود گرانول‌های اختصاصی (اتوزومی مغلوب و غالب)		
عفونت‌های عودکنندهٔ پوست، گوش، و سینوس‌ها و مجاری تنفسی؛ تأخیر در بهبود زخم؛ کاهش التهاب؛ استعداد به خونریزی	اختلال در کموتاکسی، اختلال در انفجار تنفسی و کشتن باکتری‌ها، نقص در افزایش کموتاکسی و افزایش گیرنده‌های چسبندگی در پاسخ به تحریکات؛ نقص در نسخه برداری پروتئین‌های گرانول‌ها؛ نقص در C/EBPε	فقدان گرانول‌های ثانویه (اختصاصی) در نوتروفیل‌ها (رنگ‌آمیزی رایت)، فقدان محتویات گرانولهای ثانویهٔ نوتروفیل‌ها (مثلاً لاکتوفرین)، فقدان دِفنسین‌ها، غیرطبیعی بودن گرانول آلفای پلاکت‌ها؛ تشخیص ژنتیکی
کمبود میلوپراکسیداز (اتوزومی مغلوب)		
از لحاظ بالینی طبیعی، بجز بیماران مبتلا به یک بیماری زمینه‌ای مانند دیابت قندی؛ سپس ابتلا به کاندیدیاز یا سایر عفونت‌های قارچی	فقدان میلوپراکسیداز به علت نقایص قبل و پس از ترجمه در کمبود میلوپراکسیداز	فقدان پراکسیداز در نوتروفیل‌ها؛ تشخیص ژنتیکی
نقص چسبندگی لکوسیت		
نوع ۱: تأخیر در جداشدن بندناف، افزایش پایدار تعداد نوتروفیل‌های خون (نوتروفیلی پایدار)، عفونت‌های عودکنندهٔ پوست و مخاط، التهاب لثه، بیماری دور دندانی	اختلال در چسبندگی، تجمع، انتشار، کموتاکسی فاگوسیت‌ها، اختلال فاگوسیتوز ذرات پوشیده از C3bi، اختلال در تولید جزء CD18 که بین اینتگرین‌های گویچه‌های سفید مشترک است.	کاهش بروز اینتگرین‌های حاوی CD18 بر سطح فاگوسیت‌ها با تولید آنتی‌بادی‌های تک دودمانی علیه LFA-1 (CD18/CD11a) Mac-1 یا p150,95 ،CR3 (CD18/CD11b) (CD18/CD11c)؛ تشخیص ژنتیکی
نوع ۲: عقب‌افتادگی ذهنی، قدکوتاه، فنوتیپ خون بمبئی (hh)، عفونت‌های راجعه، نوتروفیلی	اختلال در غلطیدن (rolling) فاگوسیت‌ها بر روی اندوتلیوم ناشی از نقص در ناقل فوکوز	کاهش بروز سیالیل ـ لوئیس^x بر سطح فاگوسیت‌ها با تولید آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی علیه CD15s؛ تشخیص ژنتیکی
نوع ۳: خونریزی پتشیال (petechial)، عفونت‌های عودکننده	اختلال در پیام‌رسانی برای فعال‌شدن اینتگرین که منجر به اختلال در چسبندگی شده و از جهش در *FERMT3* ناشی می‌گردد.	کاهش پیام‌رسانی برای چسبیدن از طریق اینتگرین‌ها؛ تشخیص ژنتیکی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۴-۸۰ اختلالات وراثتی عملکرد فاگوسیتی: ویژگی‌های افتراق‌دهنده ــ ادامه

تظاهرات بالینی	نقایص مولکولی یا سلولی	تشخیص
نقایص فعال شدن فاگوسیت‌ها (وابسته به X یا اتوزومی مغلوب)		
نقص در NEMO: دیسپلازی اکتودرمی خفیف hypohidrotic؛ اختلالات ایمنی گسترده: عفونت با باکتری‌های چرکزا و کپسولدار، ویروس‌ها، پنوموسیستیس، مایکوباکتریوم‌ها؛ وابسته به X	اختلال در فعال‌سازی فاگوسیت‌ها به وسیله IL-1، IL-18، TLR، CD40L و TNF-α که به اختلال در ایجاد التهاب و تولید آنتی‌بادی منجر می‌شود.	پاسخ ضعیف به اندوتوکسین در محیط آزمایشگاه؛ فقدان فعال‌سازی NF-κB؛ تشخیص ژنتیکی
نقص در IRAK4 و MyD88: حساسیت نسبت به عفونت ناشی از باکتری‌های چرکزا مانند استافیلوکوک‌ها، استرپتوکوک، کلستریدیوم‌ها؛ وجود مقاومت نسبت به کاندیدا؛ اتوزومی مغلوب	اختلال فعال‌سازی فاگوسیت‌ها به وسیله اندوتوکسین از طریق TLR و سایر مسیرها؛ پیام‌رسانی TNF-α دچار اختلال نمی‌باشد.	پاسخ ضعیف به اندوتوکسین در محیط آزمایشگاه؛ فقدان فعال‌سازی NF-κB به وسیله اندوتوکسین؛ تشخیص ژنتیکی
سندرم افزایش IgE با عفونت عودکننده (اتوزومی غالب) (سندرم Job)		
درماتیت اگزمایی با خارشدار، آبسه‌های سرد پوست، پنومونی عودکننده ناشی از استافیلوکوک طلایی با ایجاد فیستول‌های برونکوپولمونری و ایجاد کیست، ائوزینوفیلی خفیف، کاندیدیاز پوستی ـ مخاطی، چهره خاص این بیماران، بیماری ریوی محدودکننده، اسکولیوز، افتادن تأخیری دندان‌های شیری	کاهش کموتاکسی در بعضی بیماران، کاهش فعالیت سلول‌های T و B خاطره، جهش در STAT3	ویژگی‌های ایمنی و سوماتیک، گرفتاری ریه، اسکلت و سیستم ایمنی؛ IgE سرم >۲۰۰۰IU/mL؛ تست ژنتیکی
نقص در DOCK8 (اتوزومال مغلوب)، اگزمای شدید، درماتیت آتوپیک، آبسه‌های بوستی، عفونت‌های HSV، HPV و مولوسکوم، آلرژی‌های شدید، سرطان	اختلال در تکثیر سلول‌های T نسبت به مولدهای میتوز، جهش در Dock8	آلرژی‌های شدید، عفونت‌های ویروسی، بالابودن IgE، ائوزینوفیلی، پایین‌بودن IgM، لنفوپنی بیشرونده، تشخیص ژنتیکی
حساسیت به مایکوباکتریوم‌ها (انواع اتوزومی غالب و مغلوب)		
عفونت‌های خارج ریوی شدید با منتشر با باسیل سل (BCG)، مایکوباکتریوم‌های غیر توبرکولوزیس، سالمونلا، هیستوپلاسموزیس، کوکسیدیوئیدومایکوز اختلال در تولید گرانولوم	ناتوانی در کشتن ارگانیسم‌های داخل سلولی به علت اندک‌بودن تولید یا پاسخ IFN-γ؛ بروز جهش در ژن‌های گیرنده‌های IFN-γ، گیرنده‌های IL-12، IL-12 p40، STAT-1، NEMO، ISG15، GATA-2	سطح پایین یا بسیار بالای گیرنده نوع ۱ برای IFN-γ؛ ارزیابی عملکردی تولید و پاسخ به سیتوکین‌ها؛ تشخیص ژنتیکی
کمبود GATA-2 (اتوزوم غالب)		
زگیل‌های منتشر یا پایدار، بیماری مایکوباکتریال منتشر، کمبود سلول B، NK و منوسیت اندک، میلودیسپلازی هیپوپلاستیک، لوسمی، اختلالات سیتوژنتیک، پروتئینوز آلوئولار ریوی	اختلال عملکرد ماکروفاژ، سیتوپنی، جهش در GATA-2	کمبود شدید منوسیت در گردش، سیتوپنی NK و سلول B، تشخیص ژنتیکی

اختصارات: C/EBPε= CCAAT/enhancer binding protein-ε; DHR= dihydrorhodamine (oxidation test); DOCK8 = dedicator of cytokinesis 8; GU= genitourinary; HPV= human papilloma virus; HSV= herpes simplex virus; IFN= interferon; IL= interleukin IRAK4; IL-1 receptor-associated kinase 4; LFA-1= leukocyte function-associated antigen 1; MyD88= myeloid differentiation primary response gene 88; NADPH= nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate; NBT= nitrobule tetrazolium (dye test); NEMO=NF-κB essential modulator; NF-κB= nuclear factor κB; STAT1, -3= signal transducer and activator of transcription 1, -3; TLR= Toll-like receptor; TNF= tumor necrosis factor.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شکل ۹-۸۰. سندرم چدیاک ـ هیگاشی. گرانولوسیت‌ها حاوی گرانول‌های سیتوپلاسمی بزرگی هستند که از اتصال و تجمع گرانول‌های اختصاصی و آزوروفیل به‌وجود آمده‌اند. گرانول‌های بزرگ و غیرطبیعی در سایر سلول‌های دارای گرانول نیز در سراسر بدن یافت می‌شوند.

برخی بیماران CHS از کودکی وارد "مرحلهٔ تسریع شده" می‌شوند که با یک سندرم هموفاگوسیتی و لنفوم مهاجم، که نیاز به پیوند مغز استخوان دارد، همراه است. در نوتروفیل‌ها و منوسیت‌های این بیماران، اختلال کموتاکسی و ناهنجاری در سرعت کشتن میکروب‌ها، به علت کندبودن ادغام گرانولهای لیزوزومی با فاگوزوم‌ها دیده می‌شود. عملکرد سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) نیز دچار اختلال می‌باشد. بیماران CHS ممکن است در بزرگسالی به یک نوروپاتی محیطی ناتوان‌کنندهٔ شدید مبتلا شوند که آنها را زمین‌گیر نماید.

فقدان گرانول‌های اختصاصی، یک بیماری نادر با وراثت اتوزوم مغلوب است که در این بیماری، تولید گرانول‌های ثانویه و محتویات آنها و همچنین دفنسین‌های گرانول‌های اولیه دچار اختلال می‌شود. نقص در کشتن باکتری‌ها به عفونت‌های شدید باکتریال منجر می‌شود. یک نوع از کمبود گرانول‌های اختصاصی، به علت بروز جهش در پروتئین تسهیل‌کننده اتصال ـ CCAAT/ε (یک تنظیم‌کنندهٔ بیان اجزاء گرانول) ایجاد می‌شود. یک جهش غالب در C/EBPε نیز بیان شده است.

بیماری گرانولوماتوز مزمن[1] بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)، گروهی از اختلالات متابولیسم اکسیداتیو گرانولوسیت‌ها و منوسیت‌ها را شامل می‌شود. اگرچه CGD، یک بیماری نادر با شیوع ۱ در ۲۰۰ هزار نفر می‌باشد اما مدل مهمی از نقایص متابولیسم اکسیداتیو نوتروفیل‌ها محسوب می‌گردد. در حدود دوسوم موارد، CGD به صورت صفت وابسته به X مغلوب به ارث می‌رسند اما ۳۰٪ از بیماران، با الگوی اتوزوم مغلوب این بیماری را به ارث می‌برند. بروز جهش‌هایی در ژن‌های مربوط به ۵ پروتئینی که در غشای سلولی به هم متصل می‌شوند، علت تمام موارد بیماری CGD محسوب می‌شود. دو پروتئین (یک پروتئین 91-kDa که در موارد وابسته به X بیماری CGD غیرطبیعی است و یک پروتئین 22-kDa، که در شکل اتوزوم مغلوب CGD غایب است) هترودیمر سیتوکروم b-558 را در غشای پلاسمایی می‌سازند. سه پروتئین دیگر (47-, 40-, 67-kDa) سایر انواع اتوزوم مغلوب CGD غیرطبیعی)، منشأ سیتوپلاسمی دارند و پس از فعال‌شدن سلول با سیتوکروم واکنش داده تا آنزیم NADPH اکسیداز تشکیل شود که برای تولید پراکسید هیدروژن ضروری می‌باشد. تولید پراکسید هیدروژن در لکوسیت‌های بیماران مبتلا به CGD، شدیداً کاهش می‌یابد. ژن‌های درگیر در هریک از این نقایص، دودمان‌بندی شده و توالی و محل آنها در کروموزوم شناسایی شده است. تعداد عفونتهای ناشی از میکروارگانیسم‌های کاتالاز ـ مثبت (ارگانیسم‌هایی که پراکسیدهیدروژن خود را تجزیه می‌کنند) مانند استاف اورئوس، بورخولدریا، کاپاسیا و آسپرژیلوس، در بیماران مبتلا به CGD، به‌طور مشخص افزایش می‌یابد. هنگامی که بیماران مبتلا به CGD دچار عفونت می‌شوند، اغلب دچار واکنش‌های التهابی گسترده شده و علیرغم تجویز آنتی‌بیوتیک‌های مناسب، معمولاً چرک در گره‌های لنفاوی ایجاد می‌شود. زخم‌های آفتی و التهاب مزمن پره‌های بینی غالباً وجود دارند. ایجاد گرانولوم شایع بوده و ممکن است باعث انسداد مجرای گوارش یا مجاری ادراری ـ تناسلی شود. التهاب گسترده، احتمالاً بیانگر ناتوانی در پیشگیری از تولید یا اختلال در تجزیهٔ مواد جذب‌کنندهٔ شیمیایی و آنتی‌ژن‌ها است که به تجمع پایدار نوتروفیل‌ها منجر می‌شود. اختلال در کشتن داخل سلولی میکروارگانیسم‌ها توسط ماکروفاژها ممکن است به فعالیت

1- chronic granulomatous disease

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مداوم ایمنی سلولی و تشکیل گرانولوم منتهی گردد. عوارض خودایمنی مانند پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی و آرتریت روماتوئید کودکان نیز در بیماران مبتلا به CGD بیشتر دیده می‌شوند. بعلاوه، لوپوس دیسکوئید نیز در ناقلین وابسته به X شایع‌تر می‌باشد. عوارض دیررس شامل هیپرپلازی رژنراتیو گرهی و افزایش فشارخون باب در مبتلایان به CGD شدید که برای مدت طولانی‌تری زنده مانده‌اند، بسیار زیاد دیده می‌شود.

اختلالات فعال‌سازی فاگوسیت‌ها فاگوسیت‌ها برای القای پیام‌هایی که مراحل متعدد پاسخ التهابی را بر می‌انگیزند، شامل تولید سیتوکین، کموتاکسی و ارائهٔ آنتی‌ژن، به تحریک سطح سلولی متکی می‌باشند. جهش‌های تأثیرگذار بر مسیر اصلی که از طریق NF-κB پیام ارسال می‌کند، در بیماران مبتلا به انواعی از سندرم‌های مستعدکننده به عفونت مورد توجّه قرار گرفته‌اند. اگر این نقص‌ها در مراحل پایانی مسیر انتقال پیام در پروتئین ضروری برای فعال شدن NF-κB به نام عامل تعدیل‌کننده ضروری عملکرد NF-κB (NEMO[1]) روی دهد، مردان دچار این اختلال به دیسپلازی اکتودرمی و نقص ایمنی شدید با حساسیت نسبت به عفونت‌های باکتریایی، ویروسی، قارچی و مایکوباکتریایی مبتلا می‌شوند. در صورتی که این نقص در فعال سازی NF-κB به گیرنده‌های سطحی سلول نزدیک‌تر باشد مثلاً در پروتئین‌هایی که تبدیل‌کنندهٔ پیغام‌های گیرندهٔ شبه‌ناقوس[2] هستند، یا در کیناز ۴ مرتبط با گیرندهٔ IL-1 (IRAK4)[3]، و یا در ژن پاسخ اولیه به تمایز میلوئیدی ۸۸[4] (MyD88)، کودکان مبتلا در اوایل زندگی نسبت به عفونت‌های چرکزا حساسیت زیادی دارند اما بعداً نسبت به عفونت‌ها مقاوم می‌شوند.

فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای

سیستم فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای از منوبلاست‌ها، پرومنوسیت‌ها و منوسیت‌ها بعلاوهٔ ماکروفاژهای بافتی، که ساختمان متنوعی دارند، تشکیل شده است. ماکروفاژهای بافتی سابقاً سیستم رتیکولواندوتلیال نامیده می‌شدند. ماکروفاژها، سلول‌های فاگوسیتی با عمر طولانی هستند که قادرند بسیاری از عملکردهای نوتروفیل‌ها را انجام دهند. ماکروفاژها همچنین سلول‌های ترشحی هستند که در بسیاری از روندهای ایمنی و التهابی نقش‌هایی متمایز از نوتروفیل‌ها برعهده دارند. منوسیت‌ها بسیار آهسته‌تر از نوتروفیل‌ها گردش خون را با انجام دیاپدز ترک می‌کنند و دارای نیمه عمر ۱۲ تا ۲۴ ساعت در خون هستند.

پس از ورود منوسیت‌ها به بافت‌ها، این سلول‌ها به ماکروفاژها ("خورنده‌های بزرگ") تبدیل می‌شوند که دارای عملکردهای اختصاصی متناسب با محل آناتومیک خود هستند. ماکروفاژها بخصوص در دیوارهٔ عروق ریه، طحال، کبد و مغز استخوان به فراوانی وجود دارند و در این محلها، میکروارگانیسم‌ها و سایر عناصر مضرّ را از خون حذف می‌کنند. ماکروفاژهای حبابچه‌ای، سلول‌های کوپفر[5] کبد، ماکروفاژهای طحال، ماکروفاژهای صفاق، ماکروفاژهای مغز استخوان، ماکروفاژهای لنفاوی، سلول‌های میکروگلیال مغز و ماکروفاژهای دندریتیک، همگی دارای عملکردهای اختصاصی هستند. فرآورده‌های ترشحی ماکروفاژها عبارت‌اند از: لیزوزیم، پروتئازهای خنثی، اسید هیدرولازها، آرژیناز، اجزای کمپلمان، مهارکننده‌های آنزیم‌ها (پلاسمین، α_2- ماکروگلبولین)، پروتئین‌های اتصالی (ترانسفرین، فیبرونکتین، ترانس کوبالامین II)، نوکلئوزیدها و سیتوکین‌ها (TNF-α; IL-1, IL-8, IL-12, IL-18). IL-1 (فصول ۲۳ و ۳۷۲e) دارای عملکردهای متعددی، از جمله ایجاد تب با اثر بر هیپوتالاموس، به حرکت درآوردن گویچه‌های سفید از مغز استخوان، فعال‌سازی لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌باشد. TNF-α یک مادهٔ تب‌زا می‌باشد که بسیاری از اثرات IL-1 را تشدید می‌کند و نقش مهمی در روند ایجاد شوک گرم (gram) منفی ایفا می‌کند (فصل ۳۲۵). TNF-α تولید پراکسید هیدروژن و رادیکال‌های سمی اکسیژن بوسیلهٔ ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را تحریک می‌کند. به‌علاوه، TNF-α باعث ایجاد تغییرات کاتابولیکی می‌شود که در بسیاری از بیماری‌های مزمن، به صورت از دست‌دادن شدید وزن (کاشکسی) تظاهر می‌کند.

سایر فرآورده‌های ترشحی ماکروفاژها عبارت‌اند از: متابولیت‌های فعال اکسیژن و نیتروژن، لیپیدهای فعال زیستی[6] (متابولیت‌های اسید آراشیدونیک و عوامل فعال‌کنندهٔ پلاکت)، کموکین‌ها، عوامل محرک کلونی (CSF)

1- NF-κB essential modulator
2- Toll-like receptor
3- IL-1 receptor-associated kinase 4
4- myeloid differentiation primary response gene 88
5- Kupffer
6- bioactive

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

و عواملی که فیبروبلاست‌ها و تکثیر عروق را تحریک می‌کنند. ماکروفاژها به تنظیم تکثیر لنفوسیت‌ها کمک می‌کنند و در کشتن سلول‌های توموری، ویروس‌ها و بعضی باکتری‌ها (مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و لیستریا مونوسیتوژن) مشارکت دارند. ماکروفاژها، سلول‌های تأثیرگذار کلیدی در حذف میکروارگانیسم‌های داخل‌سلولی هستند. توانایی این سلول‌ها در الحاق به یکدیگر و تشکیل سلول‌های غول‌پیکری که در داخل گرانولوم‌ها و در پاسخ به برخی محرک‌های التهابی ایجاد می‌شوند، نقش مهمی در پاکسازی میکروب‌های داخل‌سلولی دارد، این توانایی تحت کنترل IFN-γ انجام می‌شود. اکسید نیتریک که تحت تأثیر IFN-γ القاء می‌شود، یک عامل مهم علیه انگل‌های داخل‌سلولی از جمله عامل بیماری سل و لیشمانیا می‌باشد.

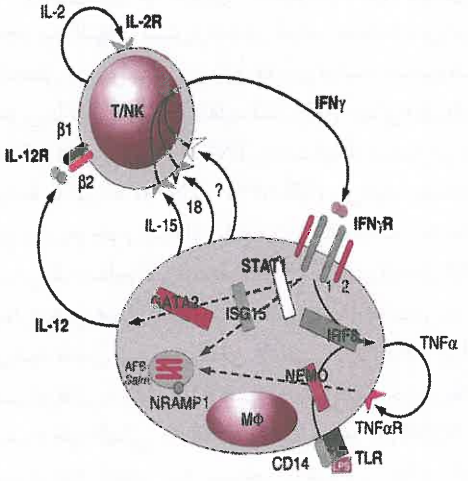
ماکروفاژها نقش مهمی در پاسخ ایمنی ایفا می‌کنند (فصل ۳۷۲e). عمل‌آوری و عرضهٔ آنتی‌ژن به لنفوسیت‌ها و ترشح سیتوکین‌هایی که تکامل و عملکرد لنفوسیت را هدایت و تنظیم می‌کنند، توسط این سلول‌ها انجام می‌شود. ماکروفاژها با پاکسازی مجموعه‌های ایمنی و سایر مواد از گردش خون، در پدیده‌های خودایمنی مشارکت دارند. تنوع (پلی‌مورفیسم) در گیرنده‌های ایمونوگلبولینی ماکروفاژها (FcγRII)، حساسیت فرد نسبت به بعضی عفونت‌ها و بیماری‌های خودایمنی را تعیین می‌کند. در روند بهبود زخم، ماکروفاژها سلول‌های مسن را از بین می‌برند و در تشکیل آتروم مشارکت دارند. آمفیزم حاصل از کشیدن سیگار، با واسطهٔ الاستاز ماکروفاژها ایجاد می‌شود.

اختلالات سیستم فاگوسیت تک‌هسته‌ای

بسیاری از اختلالات مربوط به نوتروفیل‌ها، در فاگوسیت‌های تک هسته‌ای نیز وجود دارند. افزایش تعداد منوسیت‌های خون در بیماری‌هایی مانند سل، بروسلوز، اندوکاردیت باکتریال تحت حاد، تب منقوط کوه‌های راکی، مالاریا و لیشمانیاز احشایی (کالاآزار) دیده می‌شود. این وضعیت همچنین در بدخیمی‌ها، لوسمی‌ها، سندرم‌های میلوپرولیفراتیو، کم‌خونی‌های همولیتیک، نوتروپنی مزمن ناشناخته و بیماری‌های گرانولومی مانند سارکوئیدوز، انتریت ناحیه‌ای و بعضی بیماری‌های کلاژن ـ واسکولار رخ می‌دهد. بیماران مبتلا به LAD، سندرم عفونت مکرر ـ هیپرایمونوگلبولینی E (سندرم Job)، CHS و CGD، همگی دچار نقایصی در سیستم فاگوسیتی تک‌هسته‌ای می‌باشند.

تولید سیتوکین‌ها یا پاسخ به آنها توسط منوسیت‌ها در بعضی بیماران مبتلا به عفونت منتشر ناشی از مایکوباکتریوم‌های غیر از توبرکولوز که به عفونت HIV مبتلا نیستند، دچار اختلال می‌باشد. نقایص ژنتیکی در مسیرهایی که توسط IFN-γ و IL-12 کنترل می‌شوند، به اختلال در کشتن باکتری‌های داخل سلولی، مایکوباکتریوم‌ها، سالمونلا، و بعضی ویروس‌ها منجر می‌شود (شکل ۱۰-۸۰).

بعضی عفونت‌های ویروسی، عملکرد فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای را دچار اختلال می‌کنند. برای مثال، عفونت ویروس آنفلوانزا می‌تواند باعث ناهنجاری در کموتاکسی



شکل ۱۰-۸۰. واکنش‌های متقابل بین لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها که زیربنای ایجاد مقاومت در برابر مایکوباکتریوم‌ها و سایر انگل‌های داخل‌سلولی مانند سالمونلا، هیستوپلاسما و کوکسیدیوئید (coccidioide) هستند. مایکوباکتریوم‌ها (و دیگر عوامل)، ماکروفاژها را دچار عفونت می‌کنند که به تولید IL-12 منجر می‌شود. IL-12، سلول‌های T یا NK را از طریق گیرنده‌اش فعال می‌کند که به تولید IL-2 و IFN-γ منتهی می‌گردد. IFN-γ از طریق گیرنده‌اش بر روی ماکروفاژها، اثرات TNF-α و IL-12 را افزایش می‌دهد و انگل‌های داخل سلولی را از بین می‌برد. سایر مولکول‌های مهم و دخیل عبارتند از: STAT1، فاکتور تنظیم‌کننده اینترفرون ۸ (IRF8) و GATA2 و ISG15. انواع جهش‌یافته سیتوکین‌ها و گیرنده‌های آنها که در شکل با حروف بزرگ نشان داده شده‌اند، در موارد عفونت شدید با مایکوباکتریوم‌های غیر از توبرکولوز و سالمونلوز یافت شده‌اند.

AFB= acid fast bacilli; IFN= interferon; IL= interleukin; NEMO= NF-κB essential modulator; NK= natural killer; STAT 1= signal transducer and activator of transciption 1; TLR= Toll-like receptor; TNF= tumor necrosis factor

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

منوسیت‌ها شود. HIV با استفاده از CCR5 (یک گیرندهٔ کموکین که به عنوان گیرندهٔ کمکی با CD4 برای HIV عمل می‌کند) می‌تواند فاگوسیت‌های تک هسته‌ای را آلوده کند. لنفوسیت‌های T، IFN-γ تولید می‌کنند که بروز گیرنده‌های Fc و فاگوسیتوز را تحریک می‌کند و باعث تولید پراکسید هیدروژن به وسیلهٔ فاگوسیت‌های تک هسته‌ای و نوتروفیل‌ها می‌شود. در بعضی بیماری‌ها مانند ایدز، تولید IFN-γ ممکن است کاهش یابد، در حالی که در سایر بیماری‌ها مانند لنفوم‌های سلول T، رهاسازی بیش از حد IFN-γ ممکن است با فاگوستیوز گویچه‌های قرمز توسط ماکروفاژهای طحال همراه باشد.

بیماری‌های خود التهابی با تنظیم غیرعادی سیتوکین که منجر به التهاب بیش‌ازحد در غیاب عفونت می‌شوند، مشخّص می‌شوند. این بیماری‌ها می‌توانند سندرم‌های عفونی یا نقص ایمنی را تقلید کنند. وقوع جهش‌های دارای عملکرد در ژن گیرندهٔ TNF-α باعث ایجاد سندرم دوره‌ای مرتبط با گیرنده TNF-α[1] (TRAPS) می‌شود. مشخصه این سندرم، وقوع تب‌های راجعه در نبود عفونت، به علت تحریک مداوم گیرنده TNF-α می‌باشد (فصل ۳۹۲). بیماری‌های همراه با تنظیم غیرعادی IL-1 که منجر به تب می‌شود شامل تب مدیترانه‌ای فامیلی می‌باشد که در اثر جهش‌هایی در PYRIN عارض می‌شود. جهش‌ها در سندرم خودالتهابی ۱ القاء شده با سرما[2] *(CIAS1)* به بیماری خود التهابی چند سیستمی با شروع در نوزادی، کهیر سرد فامیلی، و سندرم Muckle-Wells منجر می‌شوند. سندرم پیودرماگانگرنوزوم، آکنه و آرتریت پیوژنیک استریل (PAPA syndrome[3]) در اثر جهش‌هایی در PSTP1P/ عارض می‌شوند. برخلاف سندرم‌های ایجاد شده در اثر بیان بیش‌ازحد سیتوکین‌های پیش برندهٔ التهاب[4]، مسدود کردن TNF-α با مصرف آنتاگونیست‌های TNF-α مانند infliximab، adalimumab، certolizumab، golimumab یا etanercept با ایجاد عفونت‌های شدید توسط سل، مایکوباکتریوم‌های غیر توبرکلوزی و قارچ‌ها همراه بوده است (فصل ۳۹۲).

کاهش منوسیت‌های خون[5]، در عفونت‌های حاد، استرس و پس از درمان با گلوکورتیکوئیدها رخ می‌دهد. داروهایی که تولید نوتروفیل را در مغز استخوان سرکوب می‌کنند می‌توانند باعث منوسیتوپنی شوند. منوسیتوپنی شدید پایدار در کمبود GATA2، حتی در حضور ماکروفاژها د ر محل التهاب، دیده می‌شود. این وضعیت همچنین در کم‌خونی آپلاستیک، لوسمی سلول مویی، لوسمی میلوئید حاد و در اثر مستقیم مصرف داروهای میلوتوکسیک مشاهده می‌شود.

ائوزینوفیل‌ها

نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها از نظر شکل، بسیاری از محتویات لیزوزومی، توانایی فاگوسیتی و متابولیسم اکسیداتیو با هم شباهت دارند. ائوزوفیل‌ها، گیرندهٔ اختصاصی برای مواد جلب‌کنندهٔ شیمیایی دارند و به کموکین خاصی به نام eotaxin پاسخ می‌دهند. دربارهٔ نقش ائوزینوفیل‌ها مطالب اندکی مشخص شده است. عمر ائوزینوفیل‌ها از نوتروفیل‌ها طولانی‌تر است و برخلاف نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌های بافتی می‌توانند دوباره به گردش خون بازگردند. در اکثر عفونت‌ها، ائوزینوفیل‌ها نقش مهمی ندارند. با این حال، در عفونت‌های انگلی مهاجم مانند کرم قلابدار، شیستوزومیاز، استرونژیلوئیدیاز، توکسوکاریازیس، تریشینوز، فیلاریازیس، اکینوکوکوزیس و سیستی سرکوزیس، ائوزینوفیل‌ها نقش اصلی در دفاع میزبان ایفا می‌کنند. ائوزینوفیل‌ها در آسم برونشیال، واکنشهای آلرژیک پوستی و سایر وضعیت‌های افزایش حساسیت نقش دارند.

ویژگی متمایزکننده گرانولهای ائوزینوفیل‌ها در رنگ‌آمیزی رایت (رنگ قرمز)، به مرکز بلوری این گرانول‌ها مربوط می‌شود که حاوی یک پروتئین غنی از آرژینین با فعالیت هیستامیناز، به نام پروتئین اصلی بازی[6]، می‌باشد. این پروتئین در دفاع میزبان در برابر انگل‌ها اهمیت دارد. گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها همچنین حاوی یک پراکسیداز خاص ائوزینوفیل‌ها می‌باشند که اکسیداسیون بسیاری از مواد به وسیلهٔ پراکسید هیدروژن را کاتالیز می‌کند و ممکن است کشتن میکروارگانیسم‌ها را تسهیل نماید.

پراکسیداز ائوزینوفیل‌ها در حضور پراکسید هیدروژن و هالید، در محیط آزمایشگاه ترشح ماست سل‌ها را آغاز می‌کند و بدین ترتیب، التهاب را تسریع می‌نماید. ائوزینوفیل‌ها حاوی پروتئین‌های کاتیونی هستند که برخی از آنها با اتصال به هپارین، فعالیت ضدانعقادی آن را کاهش

1- TNF-α receptor-associated periodic syndrome

2- Cold-induced autoinflamatory syndrome 1

3- pyoderma gangrenosum, acne, and pyrogenic arthritis

4- proinflamatory cytokines

5- monocytopenia

6- major basic protein

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

می‌دهند. نوروتوکسین مشتق از ائوزینوفیل‌ها و پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل‌ها، ریبونوکلئازهایی هستند که قادرند ویروس سن‌سیشیال تنفسی را از بین ببرند. سیتوپلاسم ائوزینوفیل‌ها حاوی پروتئین بلوری شارکوت ـ لیدن[1] می‌باشد (نوعی بلور به شکل هرم دوگانه با قاعدهٔ شش وجهی که ابتدا در بیماران مبتلا به لوسمی و سپس در خلط بیماران مبتلا به آسم یافت شد). این پروتئین یک لیزوفسفولیپاز است و ممکن است سم‌زدایی بعضی لیزوفسفولیپیدها را انجام دهد.

چندین عامل، عملکرد ائوزینوفیل‌ها در دفاع میزبان را بهبود می‌بخشند. عوامل مشتق از سلول‌های T، توانایی ائوزینوفیل‌ها در کشتن انگل‌ها را تسهیل می‌کنند. مادهٔ آنافیلاکسی جلب‌کنندهٔ ائوزینوفیل[2] (ECFa) که توسط ماست سل‌ها تولید می‌شود، تعداد گیرنده‌های کمپلمان را در ائوزینوفیل‌ها افزایش می‌دهد و کشتن انگل‌ها توسط ائوزینوفیل را تقویت می‌کند. عوامل محرک کلونی ائوزینوفیلی (مانند IL-5) که توسط ماکروفاژها تولید می‌شوند، تولید ائوزینوفیل را در مغز استخوان افزایش داده و ائوزینوفیل‌ها را برمی‌انگیزند تا انگل‌ها را از بین ببرند.

ائوزینوفیلی

ائوزینوفیلی عبارت است از وجود بیش از ۵۰۰ ائوزینوفیل در هر میکرولیتر خون که علاوه بر عفونت‌های انگلی در بیماری‌های زیادی ایجاد می‌شود. افزایش قابل توجه تعداد ائوزینوفیل‌های بافتی بدون افزایش تعداد ائوزینوفیل‌های خون نیز ممکن است رخ دهد. یک علت شایع ائوزینوفیلی، واکنش‌های آلرژیک نسبت به داروها (یدیدها، آسپرین، سولفونامیدها، نیتروفورانتوئین، پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها) می‌باشد. آلرژی‌هایی مانند تب یونجه، آسم، اگزما، بیماری سرم، واسکولیت آلرژیک و پمفیگوس نیز با ائوزینوفیلی همراه هستند. همچنین در بیماری‌های کلاژن ـ واسکولار (مانند آرتریت روماتوئید، التهاب فاشیای ائوزینوفیلی، آنژئیت آلرژیک[3] و پری‌آرتریت گرهی) و بدخیمی‌ها (مانند بیماری هوجکین، مایکوزیس فونگوئیدس، لوسمی میلوئید مزمن و سرطان ریه، معده، لوزالمعده، تخمدان یا رحم) و سندرم Job، کمبود DOCK8 (به مطالب زیر مرجعه شود)، و CGD نیز امکان وقوع ائوزینوفیلی وجود دارد. ائوزینوفیلی غالباً در عفونت‌های انگلی دیده می‌شود. IL-5، عامل رشد اصلی ائوزینوفیل‌ها به شمار می‌رود. مصرف درمانی سیتوکین‌هایی مانند IL-2 و GM-CSF اغلب به ائوزینوفیلی گذرا منجر می‌شود. مهمترین موارد افزایش ائوزینوفیل‌ها، در افراد دچار سندرم‌های هیپرائوزینوفیلیک مشاهده می‌شود که عبارت‌اند از: سندرم لوفلر[4]، ائوزینوفیلی ریوی گرمسیری، اندوکاردیت لوفلر، لوسمی ائوزینوفیلیک و سندرم هیپرائوزینوفیلیک ایدیوپاتیک (با علت ناشناخته) (۵۰ تا ۱۰۰ هزار ائوزینوفیل در هر میکرولیتر). IL-5 عامل رشد ائوزینوفیلی غالب می‌باشد و آن را می‌توان توسط آنتی‌بادی تک‌دودمانی mepolizumab به طور اختصاصی مهار نمود.

سندرم هیپرائوزینوفیلیک با علت ناشناخته، گروهی ناهمگون از اختلالات را شامل می‌شود که ویژگی مشترک آنها، ائوزینوفیلی طولانی‌مدت با علت نامشخص، همراه با اختلال عملکرد اعضای مختلف، از جمله قلب، سیستم عصبی مرکزی، کلیه‌ها، ریه‌ها، مجرای گوارش و پوست می‌باشد. مغز استخوان در تمامی افراد مبتلا، گرفتار می‌شود اما شدیدترین عوارض این بیماری در قلب و سیستم اعصاب مرکزی تظاهر می‌کند. تظاهرات بالینی و اختلالات عملکرد اعضاء در این بیماری بسیار متغیراند. ائوزینوفیل‌ها در بافت‌های مبتلا یافت می‌شوند و احتمالاً با ترشح پروتئین‌های سمی ائوزینوفیلی مانند پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل و پروتئین اصلی بازی باعث ایجاد آسیب بافتی می‌شوند. تغییرات آسیب‌شناختی در قلب به ایجاد ترومبوز، فیبروز اندوکارد و اندومیوکاردیوپاتی محدودکننده منجر می‌گردد. آسیب به بافت‌های سایر اعضا نیز مشابه آسیب قلبی می‌باشد. بعضی موارد این وضعیت به علت وقوع جهش در ژن گیرندهٔ عامل رشد مشتق از پلاکت ایجاد می‌شوند و این موارد به شدت نسبت به مصرف imatinib (مهارکننده تیروزین کیناز) حساس هستند. گلوکوکورتیکوئیدها، هیدروکسی اوره، IFN-α و آنتی‌بادی‌های درمانی ضد IL-5 هر کدام به شکل موفقیت‌آمیز در درمان این بیماری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. عوارض قبلی به صورتی تهاجمی تحت درمان قرار می‌گیرند.

سندرم ائوزینوفیلی ـ درد عضلانی[5]، یک بیماری چند دستگاهی با تظاهرات بارز پوستی، خونی و احشایی است که معمولاً سیر مزمن پیدا می‌کند و گاهی کشنده می‌باشد. این

1- Charcot-Leyden crystal
2- eosinophil chemotactic foctor of anaphylaxis
3- allergic angiitis
4- Loeffler's syndrome
5- eosinophilia-myalgia syndrome

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

سندرم با ائوزینوفیلی بیش از ۱۰۰۰ عدد در هر میکرولیتر و درد عضلانی منتشر و ناتوان‌کننده، بدون علت قابل تشخیص، مشخص می‌شود. فاشئیت ائوزینوفیلیک، پنومونی، و میوکاردیت؛ نوروپاتی که به نارسایی تنفسی منتهی می‌شود؛ و انسفالوپاتی ممکن است در این سندرم رخ دهد. این بیماری به علت مصرف مواد آلوده کننده موجود در فرآورده‌های حاوی L- تریپتوفان بوجود می‌آید. ائوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها در بافت‌های درگیر تجمع می‌یابند اما نقش آنها در بیماریزایی مشخص نیست. فعال‌سازی ائوزینوفیل‌ها و فیبروبلاست‌ها و رسوب پروتئین‌های سمی مشتق از ائوزینوفیل‌ها در بافتهای مبتلا ممکن است دخیل باشند. IL-5 و عامل رشد تبدیل‌کنندهٔ بتا به عنوان واسطه‌های احتمالی مطرح شده‌اند. درمان این بیماری، اجتناب از مصرف فرآورده‌های حاوی L-تریپتوفان و تجویز گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد. اکثر بیماران کاملاً بهبود می‌یابند و به حالت پایدار باقی می‌مانند یا به آهستگی بهبود می‌یابند اما این بیماری در حداکثر ۵٪ بیماران می‌تواند کشنده باشد.

کاهش تعداد ائوزینوفیل‌های خون[1]

ائوزینوپنی در موارد استرس، مانند عفونت حاد باکتریال و پس از درمان باگلوکوکورتیکوئیدها رخ می‌دهد. مکانیسم کاهش تعداد ائوزینوفیل‌های خون در عفونت حاد باکتریال نامشخص است اما به‌گلوکوکورتیکوئیدهای درونزاد وابستگی ندارد زیرا در حیوانات، پس از برداشتن غدهٔ فوق کلیوی نیز همچنان مشاهده می‌شود. هیچ تأثیر مضری برای کاهش تعداد ائوزینوفیل‌های خون شناخته نشده است.

سندرم افزایش ایمونوگلبولین E- عفونت عودکننده

سندرم افزایش ایمونوگلبولین E- عفونت عودکننده[2] یا سندرم Job، یک بیماری چند دستگاهی نادر است که در آن سیستم‌های پیکری[3] و ایمنی شامل نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های T، سلول‌های B و استئوکلاست‌ها درگیر می‌شود. جهش‌های اتوزومال غالب در ژن مبدل پیغام و فعال‌کنندهٔ نسخه‌برداری ۳ (STAT3) منجر به مهار پیام‌رسانی طبیعی STAT همراه با اثرات وسیع و عمیق می‌گردد. بیماران مبتلا به این سندرم، چهرهٔ مشخصی با بینی پهن دارند و به کیفواسکولیوز، پوکی استخوان و اگزما مبتلا هستند. دندان‌های اولیه به طور طبیعی بیرون می‌آیند اما نمی‌افتند و غالباً لازم است کشیده شوند. این بیماران به عفونت‌های مکرر سینوس‌ها، ریه و پوست دچار می‌شوند که نسبت به شدت عفونت، التهاب کمتری در این موارد وجود دارد و به عنوان «آبسهٔ سرد» شناخته می‌شوند. پنومونی‌های خاص این بیماری که با ایجاد حفره همراه است، منجر به تشکیل پنوماتوسل می‌گردد. آنوریسم‌های شریان کرونر و همچنین پلاک‌های فاقد میلین مغزی[4] که با افزایش سن تجمع می‌یابند، شایع می‌باشد. مورد با اهمیت این است که سلول‌های تولیدکنندهٔ IL-17 که تصور می‌شود مسؤول حفاظت در مقابل عفونت‌های خارج سلولی و مخاطی باشند، در سندرم Job به طور چشمگیری کاهش می‌یابند. این بیماران علیرغم سطوح خیلی بالای IgE، از افزایش میزان آلرژی برخوردار نیستند. یک سندرم مهم که به لحاظ بالینی با کمبود STAT3 هم‌پوشانی دارد، به دلیل نقص اتوزومال مغلوب در ژن سیتوکیناز اختصاص‌دهندهٔ ۸[5] (DOCK8) روی می‌دهد. در کمبود DOCK8، افزایش IgE توأم با آلرژی شدید، استعداد ابتلا به عفونت ویروسی و افزایش میزان سرطان می‌باشد.

تشخیص آزمایشگاهی و درمان

در ابتدا تعداد گویچه‌های سفید و درصد هریک از انواع آنها تعیین می‌شود و غالباً مغز استخوان بررسی می‌گردد. سپس بررسی ذخایر مغز استخوان (آزمون مصرف استروئید)، بررسی مجموعهٔ سلول‌های حاشیهٔ عروق (آزمون مصرف اپی‌نفرین) و توانایی حاشیه‌نشینی (آزمون مصرف اندوتوکسین) انجام می‌شود (شکل ۷-۸۰). با استفاده از آزمون پنجرهٔ پوستی ریباک[6] یا آزمون تاول در بدن[7] که توانایی تجمع موضعی گویچه‌های سفید و واسطه‌های التهابی را در پوست می‌سنجند، می‌توان روند التهاب را در بدن ارزیابی نمود. آزمونهای آزمایشگاهی برای ارزیابی تجمع، چسبندگی، کموتاکسی، فاگوسیتوز، تخلیهٔ گرانولها و فعالیت میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها (برای استافیلوکوک طلایی) به

1- eosinopenia
2- hyperimmunoglobulin E- recurrent infection syndrome
3- somatic
4- cerebral demyelinated plaques
5- dedicator of cytokinesis
6- Rebuck skin window test
7- in vivo blister assay

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

تشخیص دقیق اختلالات هومورال و سلولی کمک می‌کنند. کمبودهای متابولیسم اکسیداتیو را می‌توان با آزمون رنگ نیتروبلوتترازولیوم[1] (NBT) یا آزمون اکسیداسیون دی هیدرورودامین (DHR) تشخیص داد. این آزمایشات بر پایهٔ توانایی محصولات متابولیسم اکسیداتیو در تغییر وضعیت اکسیداسیون مولکول‌های خبر دهنده طراحی شده‌اند. این تغییر وضعیت مولکول‌های خبر دهنده را می‌توان با بررسی میکروسکوپی (NBT) یا فلوسیتومتری (DHR) شناسایی نمود. بررسی‌های کیفی تولید سوپراکسید و پراکسید هیدروژن نیز ممکن است عملکرد اکسیداتیو نوتروفیل‌ها را بیشتر ارزیابی کنند.

بیماران مبتلا به لکوپنی یا اختلال عملکرد گویچه‌های سفید، غالباً پاسخهای التهابی تأخیری دارند. بنابراین، علیرغم وجود بیماری شدید ممکن است تظاهرات بالینی خفیف باشند و در مواجهه با این بیماران، همیشه باید عفونت‌های غیرمعمول را مدنظر داشت. به محض مشاهده نشانه‌های اولیهٔ عفونت باید فوراً از روش‌های تهاجمی کشت میکروارگانیسم‌ها، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و تخلیهٔ آبسه‌ها از طریق جراحی استفاده نمود. در اغلب موارد نیاز به مصرف درازمدت آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد. مصرف پیشگیرانهٔ آنتی‌بیوتیک‌ها (تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول) و داروهای ضد قارچ (ایتراکونازول) در بیماران مبتلا به CGD، شیوع عفونت‌های مرگبار را کاهش می‌دهد. مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، ممکن است انسداد مجرای گوارش یا مجاری ادراری ـ تناسلی (به علت وجود گرانولوم‌ها) را در بیماری CGD بهبود بخشد. اگرچه فراورده‌های بلوک‌کننده TNF-α ممکن است به طور قابل توجه علایم التهابی روده را بهبود بخشند، احتیاط‌های زیادی برای استفادهٔ آنها در بیماری التهابی روده مبتلایان به CGD باید انجام شود، زیرا استعداد عفونت را در این بیماران عمیقاً افزایش می‌دهد. استفاده از IFN-γ انسانی نوترکیب که به صورت غیراختصاصی عملکردهای سلول‌های فاگوسیت را تحریک می‌کند، شیوع عفونت را در بیماران مبتلا به CGD ۷۰٪ کاهش می‌دهد و از شدت عفونت‌ها نیز می‌کاهد. این اثر IFN-γ در CGD، به اثرات مصرف پیشگیرانهٔ آنتی‌بیوتیک‌ها اضافه می‌شود. دوز توصیه شده، $50\mu g/m^2$، سه بار در هفته، به صورت زیرجلدی می‌باشد. از IFN-γ به‌طور موفقیت‌آمیزی در درمان جذام، عفونت‌های مایکوباکتریوم‌های غیرتوبرکولوزیس و لیشمانیاز احشایی نیز استفاده شده است.

رعایت دقیق بهداشت دهان باعث می‌شود ناراحتی مربوط به التهاب لثه، بیماری دور دندانی و زخمهای آفتی کاهش یابد اما باعث برطرف‌شدن این ناراحتی‌ها نمی‌شود. دهان‌شویهٔ کلرهگزیدین[2] و مسواک‌زدن با خمیر دندان حاوی پراکسید هیدروژن ـ بیکربنات سدیم به بسیاری از بیماران کمک می‌کند. داروهای ضد قارچ خوراکی (fluconazole، itraconazole، voriconazole، posaconazole) در بیماران مبتلا به سندرم Job، از شیوع کاندیدیاز جلدی ـ مخاطی می‌کاهد. در مواردی که لکوپنی ناشی از کاهش تولید در مغز استخوان می‌باشد، از آندروژن‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، لیتیوم و درمان‌های سرکوب‌کنندهٔ ایمنی برای اصلاح تولید عناصر مغز استخوان استفاده شده است. استفاده از G-CSF نوترکیب در درمان بعضی انواع لکوپنی حاصل از کاهش تولید، بخصوص موارد مربوط به شیمی‌درمانی سرطان، مفید بوده است. بیماران مبتلا به کاهش مزمن تعداد گویچه‌های سفید که ذخیرهٔ مغز استخوان خوبی دارند، به مصرف پیشگیرانهٔ آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز ندارند. در بیمارانی که به طور ثابت یا دوره‌ای، دارای کمتر از ۵۰۰ نوتروفیل در هر میکرولیتر خون هستند، ممکن است مصرف پیشگیرانهٔ آنتی‌بیوتیک‌ها و G-CSF در دوره‌های کاهش تعداد گویچه‌های سفید مفید باشد. مصرف تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول (۱۶۰/۸۰۰mg) به صورت خوراکی دوبار در روز می‌تواند از بروز عفونت پیشگیری کند. در بیماران مبتلا به CGD که از این رژیم درمانی استفاده می‌کنند، افزایش تعداد عفونت‌های قارچی مشاهده نمی‌شود. می‌توان بجای این دارو، از کینولون‌های خوراکی مانند لووفلوکساسین[3] و سیپروفلوکساسین[4] استفاده کرد.

در بیمارانی که به علت شیمی درمانی سیتوتوکسیک، دچار کاهش شدید و مداوم تعداد گویچه‌های سفید شده‌اند، مصرف تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول از بروز پنومونی ناشی از *Pneumocystis jirovecii* جلوگیری می‌کند. این بیماران و بیماران مبتلا به اختلال عملکرد سلول‌های فاگوسیت باید از قرارگیری در معرض گرد و غبار غلیظ معلق در هوا و مواد در حال فساد (کاه، کود) پرهیز نمایند زیرا این مواد ممکن است غنی از نوکاردیا، هاگ‌های آسپرژیلوس یا

1- nitroblue tetrazolium
2- chlorhexidine mouthwash
3- levofloxacin
4- ciprofloxacin

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

سایر قارچ‌ها باشند. محدودکردن فعالیت‌ها یا تماس‌های اجتماعی، نقش ثابت شده‌ای در کاهش خطر عفونت ندارد.

با وجود آنکه درمان سخت‌گیرانهٔ دارویی در بسیاری از بیمارانی که اختلالات فاگوسیتی دارند می‌تواند سال‌ها به آنها اجازهٔ زندگی بدون عفونت تهدیدکنندهٔ حیات بدهد، ممکن است هنوز عوارض درمان ضد میکروبی طولانی‌مدت و یا سایر عوارض التهابی وجود داشته باشد. درمان بعضی اختلالات مادرزادی فاگوسیت‌ها با پیوند مغز استخوان امکان‌پذیر است، و میزان موفقیت آن رو به افزایش می‌باشد (فصل ۱۳۹e). شناسایی نقایص خاص ژنی در بیماران مبتلا به LAD1، CGD و سایر نقایص ایمنی، در تعدادی از اختلالات ژنتیکی گویچه‌های سفید به استفادهٔ آزمایشی از ژن درمانی منجر گردیده است.

۸۱e اطلس هماتولوژی و آنالیز نمونه خون محیطی

Dan L. Longo

این یک فصل دیژیتال است و در DVD که همراه کتاب است و نیز به صورت آنلاین و کتاب اینترنتی و "app" قابل دسترسی است.

برخی یافته‌های مناسب در خون محیطی، غدد لنفاوی بزرگ شده و نمونه مغز استخوان در این فصل نشان داده شده است. بررسی بافت‌شناسی سیستماتیک مغز استخوان و غدد لنفاوی ورای یک کتاب پزشکی عمومی است. با این حال هر متخصص داخلی باید به چگونگی بررسی نمونه خون محیطی آگاه باشد.

ارزیابی نمونه خون محیطی یکی از آگاه‌کننده‌ترین آزمایشاتی است که یک پزشک می‌تواند انجام دهد. باوجود اینکه پیشرفت در تکنولوژی‌های اتوماتیک، بررسی نمونه خون محیطی توسط پزشک را به نظر کم‌اهمیت می‌رساند، تکنولوژی جایگزین مناسبی برای نمونه خون تفسیرشده توسط یک متخصص تعلیم‌دیده که از شرح‌حال، سابقه خانوادگی و اجتماعی و معاینات بالینی بیمار آگاه است نمی‌باشد. خوب است از آزمایشگاه بخواهید یک نمونه خون محیطی با رنگ‌آمیزی رایت تهیه کند تا شما آن را ببینید.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

بخش دوم

اختلالات خونسازی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

۱۲۶ کم‌خونی فقر آهن و سایر موارد کم‌خونی‌ناشی از کاهش تولید

John W. Adamson

کم‌خونی‌های همراه با گویچه‌های قرمز نورموسیتیک و نورموکروم و پاسخ رتیکولوسیتی پائین نامتناسب (شاخص رتیکولوسیت <۲/۵-۲)، کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تولید[1] به شمار می‌آیند. این گروه از بیماری‌ها عبارت‌اند از: مراحل اولیهٔ فقر آهن (قبل از آنکه گویچه‌های قرمز هیپوکروم و میکروسیتیک تولید شوند)، التهاب حاد و مزمن (شامل بسیاری از بدخیمی‌ها)، بیماری کلیوی، وضعیت‌های همراه با کاهش متابولیسم مانند سوءتغذیهٔ پروتئین و کمبودهای غدد درون‌ریز و کم‌خونی‌های ناشی از آسیب به مغز استخوان. **وضعیت‌های آسیب به مغز استخوان در فصل ۱۳۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند.**

کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تولید، شایع‌ترین کم‌خونی‌ها هستند و در بین این موارد، کم‌خونی ناشی از فقر آهن و پس از آن آنمی ناشی از التهاب حاد، شایع‌ترین وضعیت محسوب می‌شود. کم‌خونی ناشی از التهاب، مشابه فقر آهن، تا حدودی به اشکالات متابولیسم آهن مرتبط می‌شود. ویژگی کم‌خونی‌های مرتبط با بیماری کلیوی، التهاب، سرطان و وضعیت‌های کاهش متابولیسم، پاسخ غیرطبیعی اریتروپویتین به کم‌خونی می‌باشد.

متابولیسم آهن

آهن یک عنصر ضروری برای فعالیت تمامی سلول‌ها می‌باشد. با این حال مقدار آهن موردنیاز برای هریک از بافت‌ها طی تکامل آنها تغییر می‌کند. به صورت همزمان، بدن باید خود را در برابر آهن آزاد محافظت نماید، بدین علت که ترکیبی بسیار سمی است که در واکنش‌های شیمیایی تولیدکنندهٔ ریشه‌های آزاد (مانند O_2 آزاد یا OH^-) نقش دارد. درنتیجه، مکانیسم‌هایی به وجود آمده است که آهن را برای عملکردهای فیزیولوژیک ضروری در اختیار بدن قرار می‌دهند و همزمان، این عنصر را به طوری نگهداری می‌کنند که از بروز واکنش‌های سمی اجتناب شود.

نقش اصلی آهن در پستانداران، حمل اکسیژن به عنوان قسمتی از هموگلوبین می‌باشد. همچنین اکسیژن در عضلات به میوگلوبین متصل می‌شود. آهن یک عنصر ضروری در ساختمان آنزیم‌های حاوی آهن (از جمله سیستم سیتوکروم موجود در میتوکندری‌ها) می‌باشد. توزیع آهن در بدن در **جدول ۱-۱۲۶** نشان داده شده است. سلول‌ها بدون آهن، توانایی انتقال الکترون و متابولیسم انرژی را از دست می‌دهند. در نبود آهن، تولید هموگلوبین در سلول‌های اریتروئید دچار اشکال می‌شود و با ایجاد کم‌خونی، انتقال اکسیژن به بافت‌ها کاهش می‌یابد.

چرخهٔ آهن در انسان

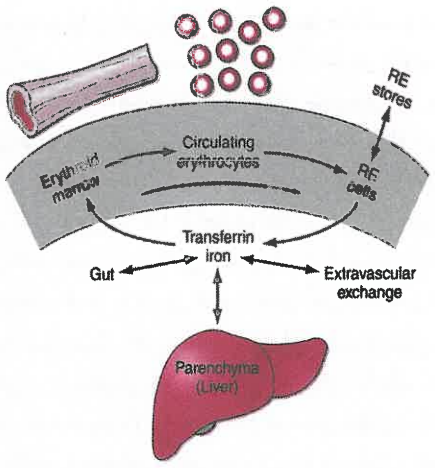
مسیرهای اصلی تبادل آهن در بدن انسان در **شکل ۱-۱۲۶** نشان داده شده است. آهن جذب شده از رژیم غذایی یا آهن آزادشده از ذخایر بدن، به صورت متصل به ترانسفرین[2] (پروتئین انتقال‌دهندهٔ آهن) در پلاسما گردش می‌کند. ترانسفرین یک گلیکوپروتئین دوقسمتی با دو محل اتصال برای آهن است. ترانسفرین حاوی آهن دو شکل دارد - منوفریک (با یک اتم آهن) یا دی‌فریک (با دو اتم آهن). باز گردش (نیمه عمر پاکسازی[3]) آهن متصل به ترانسفرین بسیار سریع است - به‌طور مشخص ۶۰ تا ۹۰ دقیقه. به علت اینکه قسمت عمدهٔ آهن حمل‌شده بوسیلهٔ ترانسفرین به ردهٔ اریتروئید در مغز استخوان تحویل می‌شود، زمان پاکسازی آهن متصل به ترانسفرین از گردش خون، عمدتاً تحت تأثیر

جدول ۱-۱۲۶ توزیع آهن در بدن

	مقدار آهن، mg	
	مرد بالغ (۸۰kg)	زن بالغ (۶۰kg)
هموگلوبین	۲۵۰۰	۱۷۰۰
میوگلوبین / آنزیم‌ها	۵۰۰	۳۰۰
آهن ترانسفرین	۳	۳
ذخائر آهن	۶۰۰-۱۰۰۰	۰-۳۰۰

1- hypoproliferative anemias
2- transferrin
3- half clearance time

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۲۶. تبادل آهن درون بدن. به‌طور طبیعی حدود ۸۰٪ از آهن عبورکننده از مجموعهٔ ترانسفرین پلاسما، از گویچه‌های قرمز تخریب شده حاصل می‌گردد. برای حفظ تعادل آهن در بدن، جذب حدود ۱mg/d آهن برای مردان و ۱/۴mg/d برای زنان موردنیاز است. تا زمانی که سطح اشباع ترانسفرین بین ۶۰-۲۰٪ باقی می‌ماند و تولید گویچه‌های قرمز افزایش نیافته است، مصرف ذخائر آهن بدن نیاز نیست. بااین‌حال، در موارد ازدست‌دادن خون، کمبود آهن تغذیه‌ای یا جذب ناکافی آهن، تا ۴۰mg/d آهن از ذخایر بدن ممکن است استفاده شود.

میزان آهن پلاسما و فعالیت مغز استخوان اریتروئید می‌باشد. هنگامی که تولید گویچه‌های قرمز بشدت افزایش می‌یابد، مجموعهٔ سلول‌های اریتروئید نیازمند آهن افزایش و زمان پاکسازی آهن از گردش خون کاهش می‌یابد. نیمه عمر پاکسازی آهن درکمبود آهن، به ۱۰ تا ۱۵ دقیقه می‌رسد. با سرکوب خونسازی، سطح پلاسمایی آهن به‌طور مشخص افزایش می‌یابد و نیمه عمر پاکسازی ممکن است تا چندین ساعت افزایش می‌یابد. به‌طور طبیعی، آهن متصل به ترانسفرین، روزانه ۱۰ تا ۲۰ بار بازگردش می‌کند. باتوجه به اینکه سطح طبیعی آهن پلاسما ۸۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در دسی‌لیتر می‌باشد، میزان آهنی که از مجموعهٔ ترانسفرین عبور می‌کند، ۲۰ تا ۲۴ میلی‌گرم در روز است.

مجموعهٔ آهن ـ ترانسفرین تا زمانی که ترانسفرین با گیرنده‌های ترانسفرینِ خاص روی سطح سلول‌های اریتروئید مغز استخوان واکنش انجام دهد، در پلاسما گردش می‌کند. ترانسفرین دی‌فریک دارای بیشترین میل ترکیبی برای گیرندهٔ ترانسفرین می‌باشد؛ آپوترانسفرین (ترانسفرین غیرحامل آهن) دارای میل ترکیبی بسیار اندکی است. درحالی که گیرنده‌های ترانسفرین بر روی سلول‌های بسیاری از بافت‌های بدن یافت می‌شوند ـ و تمامی سلول‌ها زمانی در طی تکامل خود، گیرنده‌های ترانسفرین را ارایه می‌دهند ـ بیشترین تعداد گیرنده‌ها (۳۰۰ تا ۴۰۰ هزار در هر سلول) برروی اریتروبلاست‌های درحال تکامل دیده می‌شود.

همین که ترانسفرین حاوی آهن به گیرنده‌اش متصل گردید، این مجموعه از طریق حفره‌های پوشیده ازکلاترین[1]، به اندوزوم‌های اسیدی منتقل می‌شود و در این اندوزوم‌ها در pH پایین، آهن رها می‌گردد. سپس، آهن برای سنتز هِم در دسترس قرار می‌گیرد، درحالی‌که مجموعهٔ ترانسفرین ـ گیرنده به سطح سلول برمی‌گردد. در سطح سلول، قسمت عمدهٔ ترانسفرین به گردش خون رها می‌شود و گیرندهٔ ترانسفرین دوباره به غشای سلول متصل می‌گردد. در این مرحله، مقداری از پروتئین گیرندهٔ ترانسفرین ممکن است به گردش خون رها شود و بصورت پروتئین محلول گیرندهٔ ترانسفرین اندازه‌گیری گردد. درون سلول‌های اریتروئید، آهن مازاد بر نیاز برای تولید هموگلوبین، به یک پروتئین ذخیره‌ای، به نام آپوفریتین متصل می‌شود و فریتین را تشکیل می‌دهد. این مکانیسم تبادل آهن در سایر سلول‌های بدن نیز، که گیرندهٔ ترانسفرین دارند، رخ می‌دهد، بخصوص در سلول‌های پارانشیم کبد که آهن می‌تواند در ساختمان آنزیم‌های حاوی هِم وارد شود یا ذخیره گردد. آهن وارد شده در ساختمان هموگلوبین، پس از رهاشدن گویچه‌های‌قرمز جدید از مغز استخوان، وارد جریان خون می‌شود. از آن پس، آهن جزئی از تودهٔ گویچهٔ قرمز می‌شود و برای استفادهٔ مجدد در دسترس نخواهد بود، تا زمانی که گویچه قرمز از بین برود.

در یک فرد طبیعی، طول عمر گویچه‌های قرمز به‌طور متوسط ۱۲۰ روز می‌باشد. بنابراین روزانه ۰/۸ تا یک درصد از گویچه‌های قرمز جایگزین می‌شوند. گویچه‌های قرمز در پایان عمر توسط سلول‌های سیستم رتیکولواندوتلیال (RE) به عنوان سلولی مسن شناسایی شده، فاگوسیتوز می‌شوند. درون سلول‌های RE، هموگلوبین گویچه‌های قرمز بلعیده شده، تجزیه می‌شود. گلوبین و سایر پروتئین‌ها به اسیدهای آمینه تجزیه می‌شوند و آهن به سطح سلول RE برمی‌گردد تا در معرض مولکول‌های ترانسفرین در گردش قرار گیرد.

1- clathrin

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بازیافت[1] بسیار کارآمد و حفظ شدهٔ[2] آهن از گویچه‌های قرمز پیر است که خونسازی در شرایط پایدار[3] (و حتی اندکی تسریع شده) را پشتیبانی می‌کند.

از آنجایی که هر میلی‌لیتر از گویچه‌های قرمز حاوی ۱mg عنصر آهن است، میزان آهن موردنیاز برای جایگزینی گویچه‌های قرمزی که به علت پیری تخریب می‌شوند، ۲۰mg در روز می‌باشد (با درنظر گرفتن اینکه در یک فرد بالغ، تودهٔ گویچه‌های قرمز ۲L است). هر مقدار آهن اضافی که برای تولید روزانهٔ گویچه‌های قرمز موردنیاز باشد، از رژیم غذایی تأمین می‌شود. به‌طور طبیعی، یک مرد بالغ برای تأمین نیازهای خود، روزانه به جذب حداقل ۱mg عنصر آهن نیاز دارد، درحالیکه زنان در سنین باروری به‌طور متوسط روزانه به ۱/۴mg عنصر آهن نیاز دارند. با این حال، برای دستیابی به حداکثر پاسخ تکثیری مغز استخوان به کم‌خونی، باید آهن اضافی در دسترس باشد. با تحریک شدید روند تولید گویچه‌های قرمز، نیاز به آهن ۶ تا ۸ برابر افزایش می‌یابد. در کم‌خونی‌های همولیتیک خارج عروقی، سرعت تخریب گویچه‌های قرمز افزایش می‌یابد اما آهن بازیابی شده از گویچه‌های قرمزِ تخریب شده، به‌طور مؤثری برای تولید هموگلوبین مصرف می‌شود. در مقابل، در موارد کم‌خونی به علت ازدست‌دادن خون یا همولیز داخل عروقی، میزان آهنی که از ذخایر آهن می‌تواند به حرکت درآید، سرعت تولید گویچه‌های قرمز را محدود می‌سازد. به‌طور مشخص در این شرایط، سرعت به حرکت درآمدن ذخائر، قادر نیست تولید گویچه‌های قرمز را بیش از ۲/۵ برابر حد طبیعی افزایش دهد. در صورتی که میزان تحویل آهن به مغز استخوان تحریک شده کمتر از میزان بهینه باشد، پاسخ تکثیری مغز استخوان کُند شده، تولید هموگلوبین دچار اختلال می‌شود. نتیجهٔ این وضعیت، کاهش تکثیر مغز استخوان همراه با کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک می‌باشد.

درحالی‌که ازدست‌دادن خون یا همولیز، نیاز به تأمین آهن را افزایش می‌دهند، وضعیت‌هایی مانند التهاب، در روند رهاسازی آهن از ذخائر، اختلال ایجاد می‌کنند و ممکن است به سرعت آهن سرم را کاهش دهند (به مطالب بعدی مراجعه کنید).

تعادل آهن تغذیه‌ای

تعادل آهن در انسان به شدت کنترل شده و برای حفظ آهن جهت استفادهٔ مجدد طراحی شده است. هیچ مسیر دفع تنظیم شده برای آهن وجود ندارد، و تنها مکانیسم برای خروج آهن از بدن، ازدست‌دادن خون (ازطریق خونریزی گوارشی، عادت ماهیانه یا سایر اشکال خونریزی) و ریزش سلول‌های اپی‌تلیوم از پوست، روده‌ها و دستگاه ادراری تناسلی می‌باشد. به‌طور طبیعی، تنها مسیر ورود آهن به بدن، جذب آهن موجود در غذا یا آهن موجود در داروهای خوراکی می‌باشد. آهن همچنین ممکن است ازطریق انتقال گویچه‌های قرمز یا تزریق فرآورده‌های آهن وارد بدن شود. حاشیهٔ میان میزان آهنِ در دسترس برای جذب و میزان نیاز به آهن در شیرخواران درحال‌رشد و زنان بالغ، باریک است. این امر علت شیوع بالای کمبود آهن در سطح جهان را ـ که در حال حاضر نیم‌میلیارد نفر تخمین زده می‌شود ـ نشان می‌دهد.

میزان آهن موردنیاز در رژیم غذایی برای جایگزینی مقدار از دست رفته ـ به‌طور متوسط حدود ۱۰٪ از مقدار کل آهن بدن در سال در مردان و ۱۵٪ در زنان سنین باروری است. محتوای آهن موجود در رژیم غذایی با میزان تام دریافت انرژی ارتباط نزدیکی دارد (تقریباً ۶mg عنصر آهن به ازاء هر ۱۰۰۰ کالری). فراهمی‌زیستی آهن تحت تأثیر ماهیت مادهٔ غذایی مصرفی می‌باشد، به‌طوری که آهن به شکل هِم (مثلاً گوشت قرمز) راحت‌تر از سایر انواع جذب می‌شود. در ایالات متحده، متوسط دریافت آهن روزانه در مردان بالغ ۱۵mg با جذب ۶٪ و برای زنان، ۱۱mg با جذب ۱۲٪ می‌باشد. یک فرد مبتلا به فقر آهن قادر است جذب آهن موجود در غذاهای گوشتی را به میزان ۲۰٪ افزایش دهد اما جذب آهن موجود در غذاهای گیاهی تنها ۵ تا ۱۰٪ می‌باشد. درنتیجه، نزدیک به یک‌سوم جمعیت زنان در ایالات متحده، تقریباً ذخیرهٔ آهن ندارند. گیاهخواران از جهت دیگری نیز دچار زیان می‌شوند زیرا بعضی غذاهای گیاهی که حاوی فیتات‌ها و فسفات‌ها هستند، جذب آهن را حدود ۵۰٪ کاهش می‌دهند. هنگامی که نمک‌های قابل یونیزه‌شدن آهن همراه با غذا مصرف می‌شوند، میزان جذب آهن کاهش می‌یابد. درصد جذب آهن موجود در غذاهای مختلف در مقایسه با جذب مقدار معادل از نمک آهن سه ظرفیتی بدین صورت است: آهن موجود در سبزیجات $\frac{1}{2}$، آهن موجود در تخم‌مرغ $\frac{1}{8}$، آهن موجود در جگر یک‌دوم، آهن موجود در هِم یک‌دوم تا دوسوم در دسترس است.

1- recycling
2- conserved
3- steady state

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

شیرخواران، کودکان و نوجوانان به علت نیازهای بدن در حال رشد و پایین‌بودن میزان دریافت غذایی آهن، ممکن است نتوانند تعادل طبیعی آهن بدن را حفظ کنند. طی سه ماههٔ دوم و سوم حاملگی، میزان نیاز روزانه به آهن، به ۵–۶mg افزایش می‌یابد و به همین علت تجویز مکمل‌های آهن تقریباً برای همهٔ زنان باردار در کشورهای توسعه‌یافته قویاً توصیه می‌شود.

جذب آهن به صورت عمده در قسمت ابتدایی رودهٔ کوچک صورت می‌گیرد و یک روند دقیقاً کنترل‌شده است. برای جذب آهن، باید ابتدا این عنصر توسط سلول‌های جدار روده برداشت شود. این روند در محیط اسیدی معده تسهیل می‌شود زیرا در این محیط، آهن به صورت محلول باقی می‌ماند. در سطح حاشیهٔ پرزدار سلول‌های جذب‌کننده، آهن سه‌ظرفیتی به وسیلهٔ آنزیم فِری ردوکتاز[1] به آهن دو ظرفیتی تبدیل می‌شود. انتقال آهن از خلال غشای سلولی به وسیلهٔ مولکول انتقال‌دهندهٔ فلزات دوظرفیتی[2] ـ نوع ۱ [DMT-1 که به عنوان پروتئین مقاومت طبیعی مرتبط با ماکروفاژ نوع ۲[3] (Nramp2) یا DCT 1 نیز شناخته می‌شود] انجام می‌شود. DMT-1، یک انتقال‌دهندهٔ عمومی کاتیون‌ها است. آهن پس از ورود به سلول روده، ممکن است به صورت فریتین در آن ذخیره شود و یا پس از عبور از سلول، از سطح قاعده‌ای ـ جانبی سلول رها شود و به ترانسفرین پلاسما متصل گردد. این عمل توسط پروتئینی جای گرفته در غشاء به نام فروپورتین[4]، که یک خارج‌کنندهٔ آهن از سلول می‌باشد، انجام می‌گیرد. عملکرد فروپورتین توسط هپسیدین[5]، که هورمون عمدهٔ تنظیم کنندهٔ آهن می‌باشد، کاهش می‌یابد. در روند رهاسازی، آهن در اثر تعامل با فرواکسیداز دیگری به نام هِفِستین[6]، به شکل فرّیک اکسید می‌شود تا به ترانسفرین متصل گردد. هفستین مشابه سرولوپلاسمین (مولکول پروتئینی حمل‌کنندهٔ مس) می‌باشد.

برخی از وضعیت‌های فیزیولوژیک بر روی جذب آهن تأثیر می‌گذارند. برای مثال، هیپرپلازی اریتروئید حتی در وضعیت طبیعی یا بالابودن ذخائر آهن بدن، جذب آهن را افزایش می‌دهد و سطح هپسیدین به‌طور نامتناسبی پائین است. بنابراین، بیماران مبتلا به کم‌خونی همراه با سطح بالای خون‌سازی غیرمؤثر، مقادیری بیش از حد طبیعی از آهن موجود در رژیم غذایی را جذب می‌کنند. سازوکارهای مولکولی که موجب این روابط می‌شوند روشن نیستند. با گذشت زمان، این امر ممکن است به افزایش بار آهن بدن و آسیب بافتی منجر شود. در هنگام فقر آهن، سطح هپسیدین پائین است و جذب آهن از رژیم غذایی بسیار مؤثرتر انجام می‌شود؛ در شرایط افزایش ثانویهٔ بار آهن بدن، عکس این مطلب صادق است. یک فرد طبیعی قادر است در شرایط افزایش دریافت غذایی یا دارویی آهن، جذب آن را کاهش دهد؛ بااین‌حال، اگرچه درصد جذب آهن کاهش می‌یابد، اما مقدار مطلق آهن جذب‌شده، افزایش می‌یابد. این امر، علت بروز واکنش‌های سمی حاد است که گاهی با مصرف تعداد زیادی قرص‌های آهن توسط کودکان مشاهده می‌شود. تحت این شرایط، مقدار آهن جذب شده، بیش از ظرفیت اتصالی ترانسفرین پلاسما می‌باشد و مقداری از آهن، به صورت آزاد باقی می‌ماند و بر روی اعضای حیاتی، مانند سلول‌های ماهیچهٔ قلب تأثیر می‌گذارد.

کم‌خونی فقر آهن

کمبود آهن یکی از شایع‌ترین اشکال سوء تغذیه است. پنجاه درصد از کم‌خونی‌ها در سطح جهان، قابل انتساب به کمبود آهن است و سالانه، مسئول حدود ۸۴۱۰۰۰ مرگ در سطح جهان می‌باشد. آفریقا و قسمت‌هایی از آسیا ۷۱٪ از بار میزان مرگ جهانی را به دوش می‌کشند؛ آمریکای شمالی فقط ۱/۴٪ از کلّ مرگ‌ومیر مرتبط با کم‌خونی فقر آهن را دارا می‌باشد.

مراحل کمبود آهن

پیشرفت به کم‌خونی فقر آهن را به ۳ مرحله می‌توان تقسیم نمود (شکل ۲-۱۲۶). مرحلهٔ اول، تعادل منفی آهن[7] است که در این مرحله، نیاز (یا ازدست‌دادن) آهن بیش از میزان توانایی جذب آهن از رژیم غذایی می‌باشد. تعدادی از مکانیسم‌های فیزیولوژیک از جمله خونریزی، بارداری (که در آن نیاز به تولید گویچه‌های قرمز توسط جنین، از میزان توانایی مادر برای جذب آهن بیشتر است)، دورهٔ رشد سریع در بلوغ، یا دریافت ناکافی آهن در رژیم غذایی ممکن است این حالت را ایجاد کنند. ازدست‌دادن خون به میزان بیش از ۱۰–۲۰mL گویچهٔ قرمز در روز، زیادتر از میزان آهنی است که روده می‌تواند از رژیم غذایی عادی

1- ferrireductase
2- divalent metal transporter
3- natural resistance macrophage-associated protein type 2
4- ferroportin
5- hepcidin
6- hephaestin
7- negative iron balance

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

	Normal	Negative iron balance	Iron-deficient erythropoiesis	Iron-deficiency anemia
Iron stores / Erythron iron				
Marrow iron stores	1-3+	0-1+	0	0
Serum ferritin (μg/L)	50-200	<20	<15	<15
TIBC (μg/dL)	300-360	>360	>380	>400
SI (μg/dL)	50-150	NL	<50	<30
Saturation (%)	30-50	NL	<20	<10
Marrow sideroblasts (%)	40-60	NL	<10	<10
RBC protoporphyrin (μg/dL)	30-50	NL	>100	>200
RBC morphology	NL	NL	NL	Microcytic/ hypochromic

شکل ۲-۱۲۶. بررسی‌های آزمایشگاهی در سیر ایجاد فقر آهن. اندازه‌گیری ذخایر آهن مغز استخوان، فریتین سرم، و ظرفیت تام اتصال به آهن (TIBC) برای تشخیص مراحل اولیهٔ تخلیهٔ ذخایر آهن، حساس هستند. خونسازی با کمبود آهن با بروز ناهنجاری‌های مضاعف در آهن سرم (SI)، درصد اشباع ترانسفرین، الگوی سیدروبلاست‌های مغز استخوان و سطح پروتوپورفیرین گویچهٔ قرمز، علاوه بر موارد فوق، شناسایی می‌شود. بیماران مبتلا به کم خونی کمبود آهن علاوه بر ناهنجاری‌های مشابه فوق، کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی نیز نشان می‌دهند.

جذب کند. در این شرایط، کمبود آهن باید با به حرکت درآمدن آهن از جایگاه‌های ذخیرهٔ RE جبران شود. طی این مرحله، ذخائر آهن قابل اندازه‌گیری - از طریق روش‌هایی مانند سنجش سطح فریتین سرم یا آهن قابل رنگ‌آمیزی در آسپیراسیون مغز استخوان - کاهش خواهند یافت. تا زمانی که ذخائر آهن وجود دارند و از آنها استفاده می‌شود، سطح آهن سرم، ظرفیت تام اتصال به آهن (TIBC) و سطح پروتوپورفیرین گویچهٔ قرمز در محدودهٔ طبیعی باقی می‌مانند. در این مرحله، شکل و شاخص‌های گویچه‌های قرمز طبیعی است.

هنگامی که ذخائر آهن بدن تخلیه می‌شوند، کاهش سطح سرمی آهن آغاز می‌شود. به تدریج TIBC و سطح پروتوپورفیرین گویچه‌های قرمز افزایش می‌یابد. طبق تعریف، هنگامی که سطح سرمی فریتین به کمتر از ۱۵μg/L می‌رسد، ذخائر آهن در مغز استخوان به پایان رسیده‌اند. تا زمانی که سطح سرمی آهن در محدودهٔ طبیعی حفظ شود، علیرغم کاهش ذخائر آهن، تولید هموگلوبین تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. هنگامی که میزان اشباع ترانسفرین به ۲۰-۱۵٪ کاهش می‌یابد، تولید هموگلوبین دچار اختلال می‌شود. این مرحله را خونسازی با کمبود آهن[1] می‌نامند. بررسی دقیق گسترهٔ خون محیطی، ظهور سلول‌های میکروسیتیک را نشان خواهد داد و در صورتی که تکنولوژی آزمایشگاهی در دسترس باشد، می‌توان رتیکولوسیت‌های هیپوکروم را در گردش خون شناسایی نمود. به تدریج، کاهش هموگلوبین و هماتوکریت روی می‌دهد که مرحلهٔ کم‌خونی فقر آهن را منعکس می‌سازد. در این مرحله، میزان اشباع ترانسفرین ۱۵-۱۰٪ می‌باشد.

هنگامی‌که کم‌خونی درحد متوسط وجود دارد (هموگلوبین ۱۳-۱۰g/dL)، در مغز استخوان کاهش تکثیر سلول‌ها مشاهده می‌شود. در موارد کم‌خونی شدیدتر (هموگلوبین ۸-۷g/dL)، هیپوکرومی و میکروسیتوز واضح‌تر می‌شود، سلول‌های هدف و گویچه‌های قرمزِ بدشکل (پوئی‌کیلوسیت‌ها[2]) به‌صورت سلول‌های سیگاری یا مدادی شکل ظاهر شده و سلول‌های هدف در گسترهٔ خون پدیدار می‌شوند و تکثیر اریتروئید در مغز استخوان، به‌طور فزاینده‌ای ناکارآمد می‌گردد. درنتیجه، در موارد کم‌خونی فقر آهن شدید و طولانی‌مدت، بجای کاهش تکثیر سلول‌های مغز استخوان، هیپرپلازی ردهٔ اریتروئید مغز استخوان روی می‌دهد.

علل کمبود آهن

وضعیت‌های همراه با افزایش نیاز به آهن، افزایش ازدست‌دادن آهن، کاهش دریافت یا جذب آهن، می‌توانند باعث بروز کمبود آهن شوند (جدول ۲-۱۲۶).

تظاهرات بالینی کمبود آهن

در بعضی وضعیت‌های بالینی، احتمال بروز کمبود آهن افزایش می‌یابد. در دوران بارداری، بلوغ، دوره‌های رشد سریع و سابقهٔ خونریزی متناوب به هر دلیل، پزشک باید نسبت به احتمال وجود فقر آهن هشیار باشد. بر اساس یک قانون کلی، بروز کمبود آهن در یک مرد بالغ به معنای از دست دادن خون از طریق مجرای گوارش است مگر خلاف آن ثابت شود.

1- iron-deficient erythropoiesis

2- poikilocytes

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۱۲۶ علل فقر آهن
افزایش نیاز به آهن
رشد سریع در شیرخوارگی یا دوران بلوغ
حاملگی
درمان با اریتروپوئتین
افزایش ازدست‌دادن آهن
ازدست‌دادن خون به‌طور مزمن
خونریزی قاعدگی
ازدست‌دادن خون به‌طور حاد
اهدای خون
خونگیری (فلبوتومی) جهت درمان پلی‌سیتمی حقیقی
کاهش دریافت یا جذب آهن
تغذیهٔ ناکافی
سوءجذب ناشی از بیماری‌ها (اسپرو، بیماری کرون)
سوءجذب ناشی از جراحی (پس از برداشتن معده و برخی انواع جراحی‌های Bariatric)
التهاب حاد یا مزمن

علاوه بر نشانه‌های معمول کم‌خونی ـ مثل خستگی، رنگ‌پریدگی و کاهش توان فعالیت ـ سایر نشانه‌های مرتبط با کمبود آهن به شدت و ازمان کم‌خونی بستگی دارند. کیلوزیس[1] (ترک‌خوردگی گوشه‌های لب) و کویلونیشیا[2] (قاشقی‌شدن ناخن‌ها)، نشانه‌های کمبود پیشرفتهٔ آهن در بافت‌ها هستند. تشخیص کمبود آهن به‌طور مشخص بر اساس نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی صورت می‌گیرد.

بررسی‌های آزمایشگاهی آهن

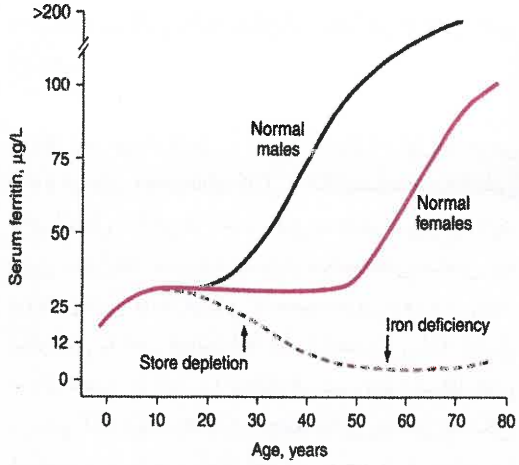
سطح سرمی آهن و ظرفیت تام اتصال به آهن سطح سرمی آهن، میزان آهن در گردشِ متصل به ترانسفرین را نشان می‌دهد. TIBC، معیار غیرمستقیمی از ترانسفرین در گردش می‌باشد. محدودهٔ طبیعی سطح سرمی آهن ۵۰-۱۵۰μg/dL، TIBC برای ۳۰۰-۳۶۰μg/dL می‌باشد. میزان اشباع ترانسفرین که به‌طور طبیعی ۵۰-۲۵٪ است، از طریق فرمول زیر محاسبه می‌شود: سطح سرمی آهن ضربدر ۱۰۰ تقسیم بر TIBC. در وضعیت‌های فقر آهن، سطح اشباع ترانسفرین به کمتراز ۲۰٪ می‌رسد. تغییرات شبانه‌روزی در سطح آهن سرمی وجود دارد. میزان اشباع ترانسفرین بیش از ۵۰٪ نشان می‌دهد که مقادیر نامتناسبی از آهن متصل به ترانسفرین، به بافت‌های غیرخونساز تحویل داده می‌شود. درصورتی‌که این وضعیت برای مدت زمان طولانی باقی بماند، ممکن است افزایش بار آهن بافتی رخ دهد.

سطح سرمی فریتین آهن آزاد برای سلول‌ها سمی بوده و در بدن، مجموعه‌ای کامل از مکانیسم‌های محافظتی برای اتصال به آهن در قسمت‌های مختلف بدن وجود دارد. درون سلول‌ها، آهن به صورت مجموعه‌ای متصل به پروتئین‌هایی مانند فریتین یا هموسیدرین ذخیره می‌شود. آپوفریتین به آهن فروس آزاد متصل‌شده و آن را به شکل فریک ذخیره می‌کند. با تجمع فریتین درون سلول‌های سیستم RE، جهت رهاسازی تجمعات این پروتئین به شکل هموسیدرین درمی‌آیند. آهن موجود در فریتین یا هموسیدرین توسط سلول‌های RE[3] جهت رهاسازی قابل استخراج است، اگرچه دسترسی به آهن موجود در هموسیدرین مشکل‌تر می‌باشد. در حالت پایدار، سطح سرمی فریتین با میزان کل ذخائر آهن بدن متناسب است، بنابراین اندازه‌گیری سطح سرمی فریتین، مناسب‌ترین آزمون آزمایشگاهی برای تخمین ذخائر آهن بدن محسوب می‌گردد. مقادیر طبیعی فریتین باتوجه به سن و جنس فرد متغیر است (شکل ۳-۱۲۶). سطح سرمی فریتین در مردان بالغ به‌طور متوسط حدود ۱۰۰μg/L است، در حالی که در زنان بالغ به‌طور متوسط ۳۰μg/L می‌باشد. با تخلیهٔ ذخائر آهن بدن، سطح سرمی فریتین به کمتر از ۱۵μg/L سقوط می‌کند. این مقدار فریتین سرم، تقریباً همیشه تشخیص فقدان ذخائر آهن را در بدن مسجل می‌سازد.

بررسی ذخائر آهن مغز استخوان اگرچه ذخائر آهن سلول‌های RE را می‌توان از طریق رنگ‌آمیزی آسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان نیز تخمین زد اما اندازه‌گیری سطح سرمی فریتین عمدتاً جایگزین این روش شده است (جدول ۳-۱۲۶). اندازه‌گیری سطح سرمی فریتین نسبت به رنگ‌آمیزی آهن مغز استخوان، شاخص بهتری برای نشان دادن افزایش بار آهن بدن می‌باشد. بااین‌حال، رنگ‌آمیزی آهن مغز استخوان، علاوه بر نشان‌دادن ذخائر آهن مغز استخوان اطلاعاتی نیز دربارهٔ کارآمدبودن انتقال آهن به اریتروبلاست‌های در حال تکامل فراهم می‌آورد. به‌طور معمول، وقتی که گسترهٔ مغز استخوان برای مشاهدهٔ آهن

1- cheilosis
2- koilonychia
3- Reticuloendothelial system

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۳-۱۲۶. منحنی سطوح سرمی فریتین بر اساس سن و جنس. تخلیهٔ ذخائر آهن بدن و کمبود آهن با سقوط سطح سرمی فریتین به کمتر از ۲۰μg/L همراه است.

رنگ‌آمیزی می‌شود، ۴۰-۲۰٪ اریتروبلاست‌های درحال تکامل که سیدروبلاست نامیده می‌شوند، گرانول‌های قابل مشاهدهٔ فریتین در سیتوپلاسم خود دارند. این گرانول‌ها، آهن مازاد بر مقدار موردنیاز برای تولید هموگلوبین را نشان می‌دهند. در وضعیت‌هایی که رهاسازی آهن از ذخایر موجود مهار می‌شود، آهن در سلول‌های RE قابل مشاهده خواهد بود و تعداد اندکی سیدروبلاست وجود دارند یا اصلاً وجود ندارند. در سندرم‌های میلودیسپلاستیک، اختلال عملکرد میتوکندری‌ها رخ می‌دهد و تجمع آهن در میتوکندری‌ها به صورت گردنبندی گرداگرد هستهٔ اریتروبلاست‌ها دیده می‌شود. این سلول‌ها را سیدروبلاست‌های حلقوی[1] می‌نامند.

سطح پروتوپورفیرین گویچه‌های قرمز

پروتوپورفیرین، یک مادهٔ واسطه‌ای در مسیر تولید هِم می‌باشد. در وضعیت‌هایی که تولید هِم دچار اشکال می‌شود، پروتوپورفیرین درون گویچه‌های قرمز تجمع پیدا می‌کند. این امر می‌تواند منعکس‌کنندهٔ ناکافی‌بودن میزان تأمین آهن برای پیش‌سازهای اریتروئید جهت تولید هموگلوبین باشد. مقدار این ماده در گویچه‌های قرمز به‌طور طبیعی کمتر از ۳۰μg/dL می‌باشد. در موارد کمبود آهن، مقادیر بیش از ۱۰۰μg/dL مشاهده می‌شود. شایع‌ترین علل افزایش سطح

جدول ۳-۱۲۶ اندازه‌گیری ذخائر آهن بدن

ذخائر آهن	رنگ‌آمیزی آهن: مغزاستخوان، +۴-۰	فریتین سرم، μg/L
صفر	صفر	< ۱۵
۱-۳۰۰mg	ناچیز تا +۱	۱۵-۳۰
۳۰۰-۸۰۰mg	+۲	۳۰-۶۰
۸۰۰-۱۰۰۰mg	+۳	۶۰-۱۵۰
۱-۲g	+۴	> ۱۵۰
بیش‌باری آهن بدن	-	> ۵۰۰-۱۰۰۰

پروتوپورفیرین گویچهٔ قرمز، کمبود نسبی یا مطلق آهن و مسمومیت با سرب هستند.

سطح سرمی پروتئین گیرندهٔ ترانسفرین

به علت اینکه سلول‌های اریتروئید در بین سلول‌های بدن، بیشترین تعداد گیرنده‌های ترانسفرین را بر روی سطح خود دارا می‌باشند و پروتئین گیرندهٔ ترانسفرین[2] (TRP) توسط سلول‌ها به گردش خون رها می‌شود، سطح سرمی TRP، میزان تام تودهٔ سلول‌های اریتروئید مغز استخوان را منعکس می‌سازد. وضعیت دیگری که باعث افزایش سطح سرمی TRP می‌شود، کمبود مطلق آهن است. با استفاده از روش‌های سنجش ایمنی[3]، مقدار طبیعی این ماده ۹μg/L-۴ می‌باشد. این آزمون آزمایشگاهی به‌طور فزاینده‌ای در دسترس قرار می‌گیرد و به همراه فریتین سرم، برای افتراق بین کمبود آهن و کم خونی ناشی از التهاب مزمن پیشنهاد شده است (ادامهٔ مطلب را ملاحظه کنید).

تشخیص افتراقی

بجز فقر آهن، تنها سه وضعیت دیگر در تشخیص افتراقی علل کم‌خونی هیپوکرومیک میکروسیتیک قرار می‌گیرند (جدول ۴-۱۲۶). اولین مورد، نقص ارثی در تولید زنجیرهٔ گلوبین - تالاسمی‌ها - می‌باشد. راحت‌ترین روش برای افتراق فقر آهن از چنین وضعیت‌هایی، اندازه‌گیری سطح سرمی آهن می‌باشد؛ سطح طبیعی یا افزایش‌یافتهٔ آهن سرم و درصد اشباع ترانسفرین، مشخصهٔ تالاسمی‌ها می‌باشند. به علاوه شاخص پهنای گستردگی گلبول قرمز (RDW) معمولاً در تالاسمی پایین بوده و در فقر آهن افزایش می‌یابد.

1- ringed sideroblast
2- transferrin receptor protein
3- immunoassay

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۴-۱۲۶ تشخیص علت کم‌خونی میکروسیتیک

آزمون‌ها	کمبود آهن	التهاب	تالاسمی	کم‌خونی سیدروبلاستیک
گستره (لام) خون	میکرو / هیپو	طبیعی میکرو / هیپو	میکرو / هیپو با سلول‌های هدف	متنوع
SI (آهن سرم) (μg/dL)	<۳۰	<۵۰	طبیعی یا بالا	طبیعی یا بالا
TIBC	>۳۶۰	<۳۰۰	طبیعی	طبیعی
درصد اشباع	<۱۰	۱۰-۲۰	۳۰-۸۰	۳۰-۸۰
فریتین (μg/L)	<۱۵	۳۰-۲۰۰	۵۰-۳۰۰	۵۰-۳۰۰
الگوی هموگلوبین در الکتروفورز	طبیعی	طبیعی	در β تالاسمی غیرطبیعی است و در α تالاسمی می‌تواند طبیعی باشد	طبیعی

توجه: SI، آهن سرم؛ TIBC، ظرفیت تام اتصال به آهن

مورد دوم، آنمی ناشی از التهاب (AI که به نام آنمی بیماری مزمن هم نامیده می‌شود) همراه با تأمین ناکافی آهن برای ردهٔ اریتروئید مغز استخوان می‌باشد. افتراق کم‌خونی ناشی از کمبود آهن‌واقعی و کم‌خونی مرتبط با بیماری التهابی مزمن، یکی از شایع‌ترین مشکلات تشخیصی به شمار می‌رود (به ادامه توجه کنید). معمولاً کم‌خونی مرتبط با بیماری التهابی، به‌صورت نورموسیتیک و نورموکرومیک می‌باشد. اندازه‌گیری مقادیر آهن تشخیص افتراقی را روشن می‌سازد، زیرا سطح فریتین طبیعی یا افزایش یافته است و درصد اشباع ترانسفرین و TIBC به‌طورمعمول پائین هستند.

درنهایت، سندرم‌های میلودیسپلاستیک سومین و ناشایع‌ترین حالت را تشکیل می‌دهند. بعضی بیماران مبتلا به میلودیسپلازی، دچار اختلال تولید هموگلوبین همراه با اختلال عملکرد میتوکندریها هستند که به اشکال در الحاق آهن به هِم منجر می‌شود. در این بیماران نیز، علی‌رغم وجود میکروسیتوز و هیپوکرومی، ذخایر آهن بدن طبیعی بوده و بیش‌ازمقدار موردنیاز، آهن برای مغز استخوان تأمین می‌شود.

درمان کم‌خونی فقر آهن

درمان مناسب براساس شدت و علت کم‌خونی فقر آهن، تعیین می‌شود. به عنوان مثال، یک بیمار مسن علامتدار با کم‌خونی شدید فقر آهن، همراه با ناپایداری قلبی ـ عروقی ممکن است به تزریق گویچه‌های قرمز نیاز داشته باشد. بیماران جوانتر که به کم‌خونی جبران شده مبتلا هستند، به صورت حمایتی با جایگزینی آهن درمان می‌شوند. در این بیماران جوان، مهمترین مورد، تشخیصِ دقیقِ علت کمبود آهن می‌باشد.

برای درمان اکثریت موارد کمبود آهن (زنان باردار، کودکان در حال رشد و افراد در سنین بلوغ، بیماران دچار حملات ناشایع خونریزی و ناکافی‌بودن دریافت آهن از رژیم غذایی) درمان خوراکی کافی خواهد بود. برای بیمارانی که به صورت غیرمعمول خون از دست می‌دهند و یا مبتلا به سوءجذب هستند، انجام آزمونهای تشخیص اختصاصی و درمان مناسب در اولویت قرار دارد. پس از آنکه تشخیص فقر آهن و علت آن مسجل گردید، سه رویکرد درمانی اصلی وجود دارد.

تزریق گویچه‌های قرمز

این روش درمان برای افرادی به‌کار می‌رود که علائم کم‌خونی، ناپایداری قلبی ـ عروقی و ازدست‌دادن خون به‌طور مداوم یا بیش‌ازحد دارند و یا به درمان فوری نیاز دارند. درمان این افراد بیشتر به نتایج کم‌خونی شدید مربوط می‌شود تا کمبود آهن. تزریق مکرر خون نه تنها به سرعت کم‌خونی را اصلاح می‌کند، بلکه درصورتی‌که گویچه‌های قرمز به دلیل خونریزی مداوم از بدن خارج نشوند، به عنوان منبع آهن برای استفادهٔ مجدد نیز نقش ایفا می‌کنند. این روش درمان، وضعیت بیمار را تثبیت می‌کند تا فرصتی برای استفاده از سایر روش‌های درمانی فراهم گردد.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۵-۱۲۶ فرآورده‌های خوراکی آهن

نام ژنریک	قرص (محتوای آهن)، mg	شربت (محتوای آهن)، mg در 5ml
فروس سولفات	۳۲۵(۶۵) ۱۹۵(۳۹)	۳۰۰(۶۰) ۹۰(۱۸)
پیوسته رهش	۵۲۵(۱۰۵)	
فروس فومارات	۳۲۵(۱۰۷) ۱۹۵(۶۴)	۱۰۰(۳۳)
فروس گلوکونات	۳۲۵(۳۹)	۳۰۰(۳۵)
آهن پلی‌ساکارید	۱۵۰(۱۵۰) ۵۰(۵۰)	۱۰۰(۱۰۰)

درمان با فرآورده‌های خوراکی آهن

در بیمار مبتلا به کم‌خونی فقر آهن بدون علامت، درمان با فرآورده‌های خوراکی آهن معمولاً کافی است. چندین فرآوردهٔ آهن در دسترس هستند که نمک‌های سادهٔ آهن و ترکیبات پیچیدهٔ آهن با رهاسازی آهسته در طول رودهٔ کوچک را شامل می‌شوند (جدول ۵-۱۲۶). اگرچه فرآورده‌های مختلف حاوی مقادیر متفاوت آهن هستند، همهٔ آنها عموماً بخوبی جذب شده و در درمان بیماران مؤثر هستند. بعضی از این فرآورده‌ها حاوی ترکیباتی هستند که جذب آهن را تسهیل می‌کنند (مانند اسید آسکوربیک). هنوز مشخص نیست که منافع این فرآورده‌ها نسبت به هزینه‌شان، مصرف آنها را توجیه می‌نماید یا خیر. به‌طور معمول، برای درمان جایگزینی آهن تا ۲۰۰ mg عنصر آهن در روز، به صورت ۴-۳ قرص آهن تجویز می‌شود (هر قرص حاوی ۶۵mg-۵۰ عنصر آهن است). به‌طور ایده‌آل، فرآورده‌های خوراکی آهن باید با معدهٔ خالی مصرف شوند زیرا غذا می‌تواند از جذب آهن جلوگیری نماید. بعضی بیماران مبتلا به بیماری معده یا سابقهٔ عمل جراحی معده به درمان خاص با محلول‌های حاوی آهن نیاز دارند زیرا ظرفیت نگهداری معده در این افراد ممکن است کاهش یافته باشد. قابلیت نگهداری معده برای حل شدن پوستهٔ آهن قبل از رها شدن آهن ضروری است. یک دوز روزانهٔ ۲۰۰ میلی‌گرمی از عنصر آهن، باید به جذب ۵۰ mg آهن در روز منجر شود. در یک فرد با عملکرد طبیعی مغز استخوان و تحریک مناسب اریتروپویتین، این مقدار آهن می‌تواند از تولید گویچه‌های قرمز در حد ۲ تا ۳ برابر طبیعی حمایت نماید. بااین‌حال، با افزایش میزان هموگلوبین، تحریک اریتروپویتین کاهش یافته و میزان جذب آهن نیز افت می‌کند. هدف از درمان بیماران مبتلا به کم‌خونی فقر آهن، تنها اصلاح کم‌خونی نیست، بلکه دستیابی به ذخیرهٔ آهن حداقل ۰/۵ تا ۱ گرم نیز می‌باشد. برای دستیابی به این هدف، تداوم درمان برای یک دورهٔ ۶ تا ۱۲ ماهه، پس از اصلاح کم‌خونی ضروری است.

ناراحتی گوارشی، مشخص‌ترین عارضهٔ ناشی از درمان خوراکی با فرآورده‌های آهن می‌باشد که در ۲۰-۱۵٪ بیماران مشاهده می‌شود. این بیماران غالباً به علت بروز درد شکم، تهوع، استفراغ و یا یبوست، مصرف دارو را قطع می‌کنند. اگرچه مصرف دوزهای پایین آهن یا فرآورده‌های آهسته‌رهش ممکن است تا حدودی کمک‌کننده باشد، اما بروز عوارض جانبی گوارشی، مانع اصلی بر سر راه درمان مؤثر تعدادی از بیماران می‌باشد.

پاسخ به درمان با فرآورده‌های آهن متغیر است و به تحریک اریتروپویتین و میزان جذب بستگی دارد. به‌طور معمول، افزایش تعداد رتیکولوسیت‌ها طی ۴ تا ۷ روز پس از آغاز درمان شروع می‌شود و پس از ۱ تا ۱/۵ هفته به حداکثر مقدار خود می‌رسد. عدم پاسخ به درمان ممکن است به علت جذب اندک دارو، عدم مصرف دارو (که شایع است) و یا تشخیص نادرست بیماری باشد. آزمایش تحمل آهن، یک بررسی سودمند بالینی است که می‌تواند قابلیت جذب آهن را در بیمار بسنجد. دو قرص آهن به بیمار با معدهٔ خالی داده می‌شود و آهن سرم به‌طور متوالی در عرض دو ساعت بعدی اندازه‌گیری می‌شود. جذب طبیعی باعث افزایش آهن سرم به میزان ۱۰۰ میکروگرم در دسی‌لیتر خواهد شد. در صورتی که فقر آهن علی‌رغم درمان باقی بماند، ممکن است استفاده از درمان با فرآورده‌های تزریقی آهن ضروری باشد.

درمان با فرآورده‌های تزریقی آهن

برای درمان بیمارانی که قادر نیستند فرآورده‌های خوراکی آهن را تحمل کنند، نیاز نسبتاً حاد به آهن دارند و یا نیاز مداوم به تجویز آهن دارند (معمولاً به علت ازدست‌دادن مداوم خون از طریق مجرای گوارشی) می‌توان از تزریق داخل وریدی فرآورده‌های آهن استفاده نمود. در چندین سال گذشته با شناخت اثر تجویز اریتروپویتین (EPO) در افزایش شدید نیاز به آهن ـ نیازی که معمولاً با رهاشدن

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

فیزیولوژیک آهن از منابع RE یا بازجذب آهن خوراکی تأمین نمی‌شود ـ استفاده از فرآورده‌های تزریقی آهن به سرعت گسترش یافته است. ایمنی آهن تزریقی ـ بخصوص دکستران آهن ـ همواره جای نگرانی بوده است. میزان بروز عوارض جانبی جدی با تزریق داخل وریدی دکستران با وزن مولکولی بالای آهن معادل ۰/۷٪ می‌باشد. خوشبختانه، فرآورده‌های جدیدتر آهن با عوارض جانبی کمتر، در ایالات متحده در دسترس قرار گرفته‌اند مانند فروموکستیول[1] (Feraheme). گلوکونات فریک سدیم (Ferrlecit)، سوکروز آهن (Venofer) و کربوکسی مالتوزفریک (injectafer) میزان عوارض جانبی بسیار کمتری دارند.

فروموکسیتول ۵۱۰ mg آهن را در هر تزریق تحویل می‌دهد، کربوکسی مالتوز فریک ۷۵۰ mg در هر تزریق و سوکروز آهن ۲۰۰ mg در هر تزریق تحویل می‌دهد.

دو روش برای استفاده از فرآورده‌های تزریقی آهن وجود دارد: روش اول، تجویز تمام دوز آهن موردنیاز برای تصحیح کمبود هموگلوبین و فراهم‌کردن حداقل ۵۰۰ mg ذخیرهٔ آهن می‌باشد؛ روش دوم، تجویز مکرر دوزهای اندک فرآورده‌های تزریقی آهن طی یک دورهٔ زمانی طولانی است. از روش دوم معمولاً در مراکز دیالیز استفاده می‌شود. در این مراکز برای تشدید پاسخ خونسازی نسبت به اریتروپویتین نوترکیب، به‌طور شایع ۱۰۰ mg عنصر آهن به صورت هفتگی بمدت ۱۰ هفته تزریق می‌شود. میزان آهن موردنیاز برای هر بیمار طبق فرمول زیر محاسبه می‌شود:

وزن بدن (kg) × ۲/۳ × (g/dL هموگلوبین بیمار − ۱۵)
(برای ذخیرهٔ آهن) ۱۰۰۰ یا ۵۰۰ +

در تزریق داخل وریدی دکستران آهن، آنافیلاکسی یک نگرانی است. آنافیلاکسی با محصولات جدیدتر نادرتر است. سابقهٔ بروز آلرژی‌های متعدد یا سابقهٔ بروز واکنش آلرژیک نسبت به دکستران (در مصرف دکستران آهن)، با بروز واکنش شبه ـ آنافیلاکتیک مرتبط می‌باشد. علائم عمومی که چندین روز پس از انفوزیون دوزهای بالای آهن پدیدار می‌شوند ممکن است شامل درد مفاصل، بثورات پوستی و تب خفیف باشند. بروز این علائم ممکن است وابسته به دوز باشد اما استفادهٔ مجدد از فرآورده‌های تزریقی آهن را در بیمار ممنوع نمی‌کند. تا امروز، بیماران دچار حساسیت نسبت به دکستران آهن، به صورت مطمئن با دیگر محصولات تزریقی آهن درمان شده‌اند. درصورتی که تزریق دوزهای بالای دکستران آهن ضرورت داشته باشد (بیش از ۱۰۰ mg)، فرآوردهٔ آهن باید در محلول دکستروز ۵٪ در آب یا NaCl ۰/۹٪ رقیق شود. سپس محلول آهن را می‌توان طی ۶۰ تا ۹۰ دقیقه (برای دوزهای بالاتر) یا با سرعتی که برای پزشک و پرستار راحت باشد، انفوزیون نمود. اگرچه توصیه می‌شود ابتدا یک دوز آزمایشی (۲۵mg) از فرآوردهٔ تزریقی آهن تجویز شود، در عمل، انفوزیون آهستهٔ دوزهای بالاتر محلول آهن تزریقی نیز همانند تزریق دوز آزمایشی، علایم هشدار را پدیدار می‌کند. اگر در اوایل انفوزیون محلول آهن، درد قفسه‌سینه، ویزینگ، افت فشارخون یا سایر تظاهرات سیستمیک روی دهد، انفوزیون محلول باید بلافاصله قطع شود.

سایر کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز

علاوه بر موارد خفیف تا متوسط کم‌خونی فقر آهن، سایر کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز را می‌توان به ۴ گروه تقسیم نمود: (۱) التهاب مزمن، (۲) بیماری کلیوی، (۳) کمبودهای اندوکرین و تغذیه‌ای (حالت‌های با متابولیسم پایین) و (۴) آسیب مغز استخوان (فصل ۱۳۰). در التهاب مزمن، بیماری کلیوی یا حالت‌های با متابولیسم پایین، تولید اریتروپویتین درونزاد باتوجه به شدت کم‌خونی کافی نیست. در کم‌خونی‌های مرتبط با التهاب مزمن (کم‌خونی بیماری مزمن)، ردهٔ اریتروئید مغز استخوان به صورت ناکافی به تحریک خونسازی پاسخ می‌دهد که تا حدودی به‌علت اشکالات موجود در مصرف دوبارهٔ آهن است. درنتیجهٔ فقدان تحریک کافی اریتروپویتین، در بررسی گسترهٔ خون محیطی تنها گاهی رتیکولوسیت‌های پلی‌کروماتوفیلیک ("شیفت") مشاهده می‌شوند. در موارد فقر آهن یا آسیب مغز استخوان، افزایش مناسب در سطح اریتروپویتین درونزاد به‌طور معمول یافت می‌شود و رتیکولوسیت‌های شیفت نیز در گسترهٔ خون محیطی وجود دارند.

1- ferumoxytol

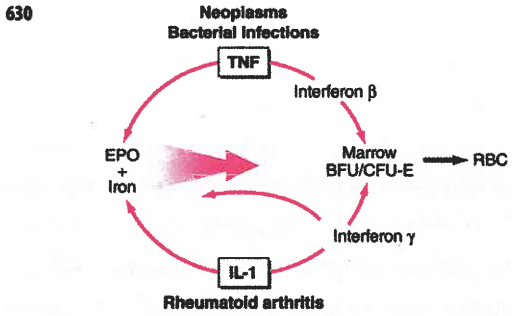
گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

کم‌خونی مرتبط با التهاب / عفونت حاد و مزمن

کم‌خونی ناشی از التهاب (AI) ـ که التهاب، عفونت، آسیب بافتی و وضعیت‌های همراه با رهاسازی سیتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهاب (مانند سرطان) را شامل می‌شود، یکی از شایعترین انواع کم‌خونی است که در طب بالینی دیده می‌شود و احتمالاً مهمترین تشخیص افتراقی فقر آهن می‌باشد، زیرا علیرغم وجود ذخائر آهن به مقدار طبیعی یا بالاتر از طبیعی، بسیاری از ویژگی‌های این نوع کم‌خونی به علت تحویل ناکافی آهن به مغز استخوان روی می‌دهند. این نوع کم‌خونی با پایین‌بودن سطح سرمی آهن، افزایش پروتوپورفیرین گویچهٔ قرمز، کاهش تکثیر مغز استخوان، اشباع ترانسفرین در محدودهٔ ۲۰-۱۵٪ و طبیعی‌بودن یا افزایش سطح سرمی فریتین مشخص می‌شود. سطح سرمی فریتین غالباً متمایزترین ویژگی برای افتراق کم‌خونی فقر آهن و خونسازی همراه با کمبود آهن حاصل از التهاب می‌باشد. به‌طور معمول در مواجهه با التهاب، سطح سرمی فریتین ۳ برابر اندازهٔ پایه افزایش می‌یابد. تمامی این تغییرات به علت اثرات سیتوکین‌های التهابی و hepcidin (هورمون کلیدی تنظیم‌کنندهٔ آهن) در مراحل مختلف خونسازی می‌باشد (شکل ۴-۱۲۶).

اینترلوکین ۱ (IL-1) مستقیماً تولید اریتروپویتین را در پاسخ به کم‌خونی کاهش می‌دهد. همچنین IL-1 از طریق تحریک رهاسازی IFN-γ از سلول‌های فرعی، پاسخ ردهٔ اریتروئید مغز استخوان نسبت به اریتروپویتین را سرکوب می‌کند ـ با تجویز اریتروپویتین در محیط آزمایشگاه و در بدن انسان می‌توان بر این اثر غلبه نمود. بعلاوه، عامل نکروز تومور (TNF)، که از طریق رهاسازی IFN-γ از سلول‌های استرومای مغز استخوان عمل می‌کند، پاسخ به اریتروپویتین را مهار می‌نماید. hepcidin، که توسط کبد تولید می‌شود، در وضعیت التهابی افزایش می‌یابد و جذب آهن و رهاسازی آهن از ذخائر بدن را مهار می‌کند. نتیجهٔ کلی این تغییرات، ایجاد کم‌خونی مزمن همراه با کاهش تولید گویچه‌های قرمز و بروز تغییرات کلاسیک در متابولیسم آهن می‌باشد. این نوع کم‌خونی با کاهش خفیف تا متوسط طول عمر گویچه‌های قرمز، تشدید می‌شود.

در التهاب مزمن، شدت و ویژگی‌های کم‌خونی براساس بیماری اولیه تعیین می‌شود. برای مثال، بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان، دچار کم‌خونی هستند که به‌طور معمول، نورموسیتیک و نورموکرومیک می‌باشد. در مقابل، بیماران



شکل ۴-۱۲۶. مهار خونسازی بوسیلهٔ سیتوکین‌های التهابی. نئوپلاسم‌ها و عفونت‌های باکتریال از طریق رهاسازی TNF و INF-γ، تولید اریتروپویتین و رهاسازی آهن از مخازن RE و تکثیر پیش‌سازهای ردهٔ اریتروئید (BFU/CFU-E) را سرکوب می‌کنند. واسطه‌های التهابی در بیماران مبتلا به واسکولیت و آرتریت روماتوئید عبارت‌اند از: IL-1، IFN-γ. فلش‌ها، محل اثرات مهاری سیتوکین‌های التهابی را نشان می‌دهند.

مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال طولانی‌مدت یا عفونت‌های مزمن مانند سل، دچار کم‌خونی میکروسیتیک، هیپوکرومیک می‌شوند. در هر دو مورد، کاهش تکثیر رده‌های سلولی در مغز استخوان مشاهده می‌شود اما تفاوتهای موجود در شاخص‌های گویچه‌های قرمز، منعکس‌کننده تفاوت در میزان دسترسی به آهن برای تولید هموگلوبین می‌باشد. معمولاً، وضعیت‌های همراه با التهاب مزمن، با ازدست‌دادن خون به‌طور مزمن نیز همراه هستند. در این شرایط، برای رد کردن کمبود مطلق آهن، رنگ‌آمیزی آسپیراسیون مغز استخوان از نظر آهن ممکن است ضرورت یابد. اگرچه در این شرایط تجویز آهن، کم‌خونی مربط به کمبود آهن را اصلاح می‌کند اما بر جزء ناشی از التهاب تأثیری ندارد.

کم‌خونی ناشی از عفونت یا التهاب حاد معمولاً خفیف است اما با گذشت زمان واضح‌تر می‌شود. عفونت حاد طی ۱ یا ۲ روز می‌تواند باعث کاهش هموگلوبین به میزان ۳g/dL-۲ شود که این امر عمدتاً به علت تخریب گویچه‌های قرمز نزدیک به انتهای طول عمر طبیعی می‌باشد. تب و سیتوکین‌های رها شده، بر روی گویچه‌هایی که توانایی محدودی در حفظ غشای سلولی خود دارند، اثر انتخاب کننده دارد. کم‌خونی خفیف در اکثر افراد بخوبی تحمل می‌شود و علائم، اگر وجود داشته باشند، مربوط به بیماری زمینه‌ای هستند. گاهی کم‌خونی متوسط (هموگلوبین

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۶-۱۲۶ تشخیص علت کم‌خونی ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز

آزمون‌ها	کمبود آهن	التهاب	بیماری کلیوی	وضعیت‌های با متابولیسم پایین
کم‌خونی	خفیف تا شدید	خفیف	خفیف تا شدید	خفیف
MCV (fL)	۶۰-۹۰	۸۰-۹۰	۹۰	۹۰
شکل سلول‌ها	نورمو- میکروسیتیک	نورموسیتیک	نورموسیتیک	نورموسیتیک
SI	<۳۰	<۵۰	طبیعی	طبیعی
TIBC	>۳۶۰	<۳۰۰	طبیعی	طبیعی
اشباع (٪)	<۱۰	۱۰-۲۰	طبیعی	طبیعی
فریتین سرم (μg/L)	<۱۵	۳۰-۲۰۰	۱۱۵-۱۵۰	طبیعی
ذخائر آهن	صفر	۲-۴+	۱-۴+	طبیعی

توجه: MCV، حجم متوسط گویچه‌های قرمز، SI، آهن سرم؛ TIBC، ظرفیت تام اتصال به آهن.

۱۰-۱۱g/dL) در بیماران مبتلا به بیماری قلبی، ممکن است با بروز آنژین، عدم تحمل فعالیت، یا تنگی تنفس همراه باشد. الگوی خونسازی که کم‌خونی مرتبط با التهاب را از سایر موارد کم‌خونی ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز افتراق می‌دهد، در جدول ۶-۱۲۶ نشان داده شده است.

کم‌خونی همراه با بیماری مزمن کلیوی (CKD)[1]

CKD پیشرونده معمولاً با کم‌خونی متوسط تا شدید ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز همراه می‌باشد؛ سطح کم‌خونی با مرحلهٔ CKD متناسب است. گویچه‌های قرمز به‌طور بارز نورموسیتیک و نورموکرومیک هستند و تعداد رتیکولوسیت‌ها کاهش یافته است. کم‌خونی به علت اشکال در تولید مقدار کافی اریتروپویتین و کاهش طول عمر گویچه‌های قرمز رخ می‌دهد. در بعضی از انواع نارسایی حاد کلیوی، ارتباط بین کم‌خونی و عملکرد کلیه ضعیف‌تر است. در بیماران مبتلا به سندرم همولیتیک ـ اورمیک درپاسخ به همولیز، خونسازی افزایش می‌یابد علیرغم آنکه نارسایی کلیه به دیالیز نیاز دارد. در بیماری کلیهٔ پلی‌کیستیک نیز میزان کمبود اریتروپویتین نسبت به سطح نارسایی کلیوی، کمتر است. در مقابل، میزان کمبود اریتروپویتین نسبت به سطح نارسایی کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت یا میلوم، بیشتر است.

بررسی وضعیت آهن، اطلاعاتی برای افتراق کم‌خونی ناشی از CKD از سایر انواع کم‌خونی ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز فراهم می‌آورد (جدول ۶-۱۲۶) و راهنمایی برای نحوهٔ درمان است. در بیماران مبتلا به کم‌خونی ناشی از بیماری کلیوی معمولاً سطح سرمی آهن، TIBC و سطح فریتین طبیعی است. بااین‌حال، افراد تحت همودیالیز مزمن ممکن است به علت ازدست‌دادن خون طی دیالیز، دچار فقر آهن شوند. برای اطمینان از پاسخدهی کافی نسبت به تجویز اریتروپویتین، باید آهن برای این بیماران تجویز شود (به مطالب بعدی مراجعه کنید).

کم‌خونی در وضعیت‌های با متابولیسم پایین

بیماران دچار سوءتغذیه، بخصوص پروتئین و بیماران مبتلا به انواع اختلالات اندوکرین که سرعت متابولیسم را کاهش می‌دهند، ممکن است دچار کم‌خونی خفیف تا متوسط ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز شوند. رهاسازی اریتروپویتین از کلیه به نیاز به اکسیژن وابسته است (نه صرفاً به سطح اکسیژن). بنابراین، در بیماری‌هایی که فعالیت متابولیک و نیاز به اکسیژن کاهش می‌یابد (مانند هیپوتیروئیدی و گرسنگی) تولید اریتروپویتین در فشارهای پایین‌تر اکسیژن تحریک می‌شود.

اختلالات کمبود اندوکرین تفاوت در مقدار هموگلوبین بین مردان و زنان به اثرات آندروژن و استروژن بر خونسازی مربوط می‌شود. تستوسترون و استروئیدهای آنابولیک، خونسازی را افزایش می‌دهند. اخته کردن و تجویز استروژن به مردان، خونسازی را کاهش می‌دهد. بیماران هیپوتیروئید و مبتلایان به نقایص مربوط به هورمونهای هیپوفیز نیز ممکن

1- chronic kidney disease

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

است دچار کم‌خونی خفیف شوند. بیماریزایی این موارد ممکن است با ایجاد کمبودهای تغذیه‌ای دیگر پیچیده‌تر گردد زیرا جذب آهن و اسید فولیک ممکن است در این وضعیت‌ها تحت تأثیر قرار گیرد. معمولاً اصلاح کمبود هورمونی باعث بهبود کم‌خونی می‌شود.

کم‌خونی، بسته به میزان اختلال عملکرد هورمون تیروئید و آندروژن‌ها، در بیماری آدیسون ممکن است شدیدتر باشد، با این حال کاهش حجم پلاسما ممکن است کم‌خونی را مخفی نماید. پس از تجویز کورتیزول و اصلاح حجم در این بیماران، سطح هموگلوبین ممکن است بسرعت افت کند. ایجاد کم‌خونی خفیف در هیپرپاراتیروئیدیسم ممکن است به علت کاهش تولید اریتروپویتین، درنتیجهٔ اثرات هیپرکلسمی بر روی کلیه و یا به علت اختلال در تکثیر سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید باشد.

سوءتغذیهٔ پروتئین کاهش دریافت غذایی پروتئین ممکن است به بروز کم‌خونی خفیف تا متوسط ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز منجر گردد؛ این شکل کم‌خونی ممکن است در افراد مسن شایع باشد. این نوع کم‌خونی در بیماران دچار سوءتغذیه شدیدتر، ممکن است شدیدتر باشد. در ماراسموس که سوءتغذیه پروتئین و انرژی با هم‌وجود دارد، رهاسازی اریتروپویتین به صورت متناسب با کاهش سرعت متابولیک، دچار اختلال می‌شود. بااین‌حال، کاهش حجم خون ممکن است شدت کم‌خونی را مخفی کند و با تغذیهٔ مجدد بیمار، کم‌خونی ظاهر گردد. کمبود سایر مواد مغذی (آهن، فولات) نیز ممکن است تابلوی بالینی بیماری را پیچیده سازد اما این کمبودها در زمان تشخیص بیماری، ممکن است واضح نباشد. تغییرات شاخص‌های گویچه‌های قرمز با تغذیهٔ مجدد، بررسی فوری وضعیت آهن، فولات، و B_{12} را ضروری می‌سازد.

کم‌خونی در بیماری کبدی در بیماران مبتلا به بیماری کبدی مزمن، کم‌خونی ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز تقریباً به هر علتی می‌تواند رخ دهد. گسترهٔ خون محیطی می‌تواند حاوی سلول‌های مهمیزی[1] و استوماتوسیت‌ها[2] باشد که به علت تجمع کلسترول اضافی در غشای گویچه‌های قرمز در نتیجهٔ نقص آنزیم لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز کبدی عارض می‌شود. طول عمر گویچه‌های قرمز کاهش می‌یابد و میزان تولید اریتروپویتین برای جبران آن کافی نیست. در بیماری الکلی کبد، کمبودهای تغذیه‌ای شایع هستند و به پیچیدگی درمان می‌افزایند. کمبود فولات به علت دریافت ناکافی و کمبود آهن به علت ازدست‌دادن خون و دریافت ناکافی می‌توانند شاخص‌های گویچه‌های قرمز را تغییر دهند.

درمان کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تولید

در بسیاری از بیماران مبتلا به کم‌خونی ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز، با درمان مناسب بیماری زمینه‌ای میزان هموگلوبین اصلاح می‌شود. در مواردی که بهبود بیماری زمینه‌ای امکان‌پذیر نیست ـ مانند بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی مرحلهٔ نهایی، سرطان، و بیماری‌های التهابی مزمن ـ کم‌خونی علامتدار نیازمند درمان می‌باشد. دو شکل عمدهٔ درمان عبارت‌اند از: تزریق خون و اریتروپویتین.

تزریق خون

آستانهٔ لازم برای تزریق خون باید بر اساس علائم بیمار مشخص شود. به‌طور کلی، بیمارانی که بیماری زمینه‌ای جدی قلبی ـ عروقی یا ریوی ندارند، می‌توانند سطح هموگلوبین بالای ۷-۸g/dL را تحمل کنند و تا زمانی که سطح هموگلوبین به کمتر از این مقدار کاهش نیافته است، احتیاج به مداخله ندارند. بیمارانی که اختلال فیزیولوژیک بیشتری دارند، ممکن است به نگهداری هموگلوبین در سطح بالای ۱۱g/dL نیاز داشته باشند. یک واحد معمول گویچه‌های قرمز متراکم، سطح هموگلوبین را ۱g/dL افزایش می‌دهد. انتقال خون با خطر بروز بعضی عفونت‌ها همراه است (فصل ۱۳۸e) و انتقال خون مزمن، می‌تواند به افزایش بار آهن بدن منجر شود. اساساً، استفادهٔ زیاد از تزریق خون با مرگ‌ومیر و بروز ناتوانی‌ها، بخصوص در بخش مراقبت‌های ویژه، همراه بوده است. بنابراین، در غیاب هیپوکسی بافتی مسجّل، رویکرد محافظه کارانه در استفاده از انتقال خون ارجح می‌باشد.

اریتروپویتین (EPO)

تجویز اریتروپویتین بخصوص در مواردی از کم‌خونی مفید

1- spur cells 2- stomatocytes

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

می‌باشد که سطح اریتروپویتین درونزاد به‌طور نامتناسب پایین است (مانند کم‌خونی‌های ناشی از CKD یا التهاب). وضعیت آهن بدن باید ارزیابی شود و برای دستیابی به حداکثر اثر اریتروپویتین، آهن باید جایگزین شود. دوز معمول اریتروپویتین برای بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی، ۵۰-۱۵۰ U/kg، سه بار در هفته به صورت وریدی است. در صورتی که میزان آهن بدن کافی باشد، سطح هموگلوبین معمولاً طی ۴ تا ۶ هفته به ۱۰-۱۲g/dL می‌رسد و ۹۰٪ بیماران به این درمان پاسخ می‌دهند. هنگامی که سطح هموگلوبین به میزان هدف رسید، می‌توان دوز اریتروپویتین را کاهش داد. افت سطح هموگلوبین علیرغم تجویز اریتروپویتین، معمولاً بروز عفونت یا تخلیهٔ ذخائر آهن بدن را نشان می‌دهد. مسمومیت با آلومینیوم و هیپرپاراتیروئیدی نیز ممکن است پاسخ به اریتروپویتین را تحت تأثیر قرار دهند. هنگامی که عفونت رخ می‌دهد، بهتر آن است که تجویز اریتروپویتین متوقف گردد و برای اصلاح کم‌خونی تا درمان کافی عفونت، از تزریق خون استفاده شود. دوز موردنیاز برای اصلاح کم‌خونی در بیماران مبتلا به سرطان، تا ۳۰۰ U/kg سه بار در هفته می‌باشد و فقط حدود ۶۰٪ بیماران به این درمان پاسخ می‌دهند. به علت شواهد پیشرفت تومور که ممکن است به علت تجویز EPO باشد، خطرات و مزایای استفاده از EPO در بیمارانی که کم‌خونی به دنبال شیمی‌درمانی دارند باید به دقت سنجیده شود، و هموگلوبین هدف باید میزانی باشد که از تزریق خون اجتناب نماید.

فرآورده‌های اریتروپویتین با اثربخشی طولانی‌مدت می‌توانند میزان تزریقات را کاهش دهند. Darbepoetin alfa، که یک مولکول تغییر یافته اریتروپویتین با کربوهیدرات اضافی می‌باشد، نیمه عمری ۴-۳ مرتبه طولانی‌تر از EPO انسانی نوترکیب دارد و اجازهٔ استفاده از دوزهای هفتگی یا یک هفته درمیان را می‌دهد.

۱۲۷ اختلالات هموگلوبین

Edward J. Benz , Jr.

وجود هموگلوبین برای انتقال طبیعی اکسیژن به بافت‌ها ضروری می‌باشد. این ماده در چنان غلظت بالایی در گویچه‌های قرمز وجود دارد که می‌تواند شکل، قابلیت تغییرشکل و چسبندگی (viscosity) آنها را تغییر دهد. اختلالات هموگلوبین (هموگلوبینوپاتی‌ها)، شامل اشکالاتی در ساختمان، عملکرد یا تولید هموگلوبین هستند. این اختلالات معمولاً ارثی بوده و شدت آنها از ناهنجاری‌های آزمایشگاهی بدون علامت تا مرگ در رحم متفاوت می‌باشد. انواع متفاوت این اختلالات ممکن است با کم‌خونی همولیتیک، اریتروسیتوز، سیانوز، یا نشانه‌های انسداد عروق تظاهر کنند.

ویژگی‌های هموگلوبین‌های انسانی

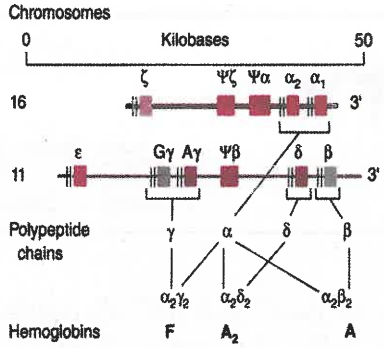
ساختمان هموگلوبین

طی دوره‌های رویانی، جنینی و بزرگسالی، انواع مختلف هموگلوبین تولید می‌شوند (شکل ۱-۱۲۷). هر مولکول هموگلوبین از یک تترامر از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی گلوبین تشکیل شده است: یک جفت زنجیرهٔ شبیه α به طول ۱۴۱ اسیدآمینه و یک جفت زنجیرهٔ شبیه β به طول ۱۴۶ اسیدآمینه. هموگلوبین اصلی بزرگسالان یعنی HbA، دارای ساختمان $\alpha_2\beta_2$ می‌باشد. HbF ($\alpha_2\gamma_2$) طی اکثر دورهٔ جنینی، هموگلوبین غالب است و HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$)، یک هموگلوبین فرعی دوران بزرگسالی می‌باشد. در اینجا نیازی به توضیح در مورد هموگلوبین‌های رویانی وجود ندارد.

هر زنجیرهٔ گلوبین، یک جزء هِم را در برمی‌گیرد. جزء هِم از یک حلقهٔ پروتوپورفیرین IX تشکیل شده که به یک اتم آهن در وضعیت فرو (Fe^{2+}) متصل شده است. هر جزء هِم قادر است به یک مولکول اکسیژن متصل شود. هر مولکول هموگلوبین می‌تواند تا ۴ مولکول اکسیژن را حمل کند.

توالی اسیدهای آمینهٔ انواع مختلف گلوبین‌ها به‌شدت به یکدیگر شباهت دارند. هر مولکول گلوبین، دارای ساختمان ثانویهٔ کاملاً مارپیچی است. در ساختمان سوم کروی این

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۲۷. ژن‌های گلوبین. ژن‌های شبه α (α, ξ) بر روی کروموزوم ۱۶ رمزگذاری می‌شوند؛ ژن‌های شبه β (β، γ، δ، ε) بر روی کروموزم ۱۱ رمزگذاری می‌گردند. ژن‌های ξ و ε، گلوبین‌های رویانی را رمزگذاری می‌کنند.

مولکول‌ها، اسیدهای آمینهٔ قطبی (هیدروفیلیک) در سطح خارجی قرار می‌گیرند و حلالیت مولکول را بالا می‌برند و گروه‌های غیرقطبی، حفره‌ای هیدروفوبیک در قسمت داخلی به وجود می‌آورند که حلقهٔ هِم در داخل آن قرار می‌گیرد. ساختمان چهارم تترامری HbA از دو دیمر $\alpha\beta$ تشکیل شده است. پیوندهای محکم متعددی (یعنی اتصالات $\alpha_1\beta_1$)، زنجیره‌های β و α را در کنار یکدیگر نگه می‌دارند. تترامر کامل به‌وسیلهٔ پیوندهای میان زنجیره‌های شبه α از یک دیمر و زنجیرهٔ غیر α از دیمر دیگر (یعنی پیوندهای $\alpha_1\beta_2$) بوجود می‌آید.

تترامر هموگلوبین بشدت محلول است، اما هر زنجیرهٔ گلوبین به‌طور مجزا نامحلول می‌باشد. زنجیره‌های جفت نشدهٔ گلوبین رسوب کرده، انکلوزیون‌هایی را به وجود می‌آورند که به سلول آسیب می‌رسانند و می‌توانند باعث تحریک آپوپتوز شوند. تولید طبیعی زنجیره‌های گلوبین به‌طوری متعادل است که هر زنجیرهٔ α یا غیر α که جدیداً تولید می‌شود، شریکی در دسترس دارد که می‌تواند با آن جفت شود.

حلالیت و قابلیت اتصال برگشت‌پذیر به اکسیژن، از ویژگی‌های کلیدی هستند که در اختلالات هموگلوبین دچار اشکال می‌شوند. این دو ویژگی عمدتاً به اسیدهای آمینهٔ هیدروفیلیک سطحی، اسیدهای آمینهٔ هیدروفوبیک پوشانندهٔ حفرهٔ اتصال هِم، یک هیستیدین کلیدی در مارپیچ F و اسیدهای آمینهٔ تشکیل‌دهندهٔ محل اتصال $\alpha_1\beta_1$ و $\alpha_1\beta_2$ بستگی دارند. بروز جهش در این مناطق راهبردی، رفتار بالینی مولکول را تغییر خواهد داد.

عملکرد هموگلوبین

هموگلوبین برای انتقال اکسیژن، باید در فشار نسبی اکسیژنِ (PO_2) حبابچه‌ای به‌طور مؤثر به اکسیژن متصل شود، آنرا نگه دارد و در PO_2 بستر مویرگی بافتی، اکسیژن را رها سازد. دریافت و تحویل اکسیژن در یک محدودهٔ نسبتاً باریک از فشار اکسیژن، به یک ویژگی ذاتی مولکول هموگلوبین به نام همکاری یا واکنش متقابل هِم ـ هِم بستگی دارد که حاصلِ آرایش تترامِری هِم و زیرواحدهای گلوبین می‌باشد.

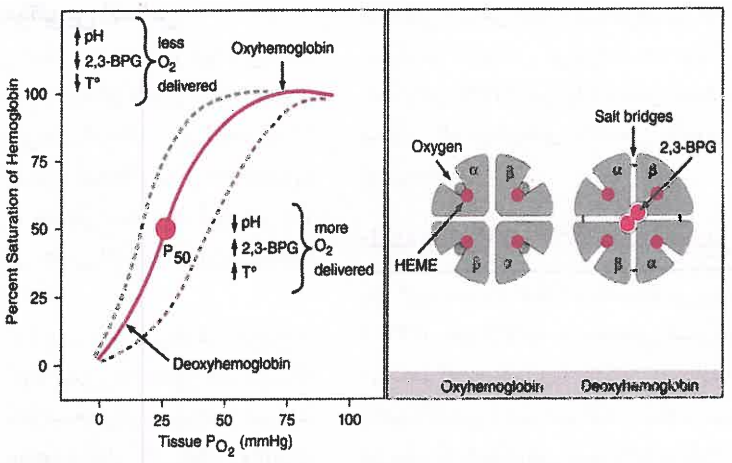
در فشار اکسیژن پایین، تترامر هموگلوبین کاملاً از اکسیژن خالی می‌شود (شکل ۲-۱۲۷). با افزایش فشار اکسیژن، اتصال به اکسیژن به آهستگی آغاز می‌شود. بااین‌حال، با اتصال مقداری اکسیژن به تترامر، شیب منحنی اتصال اکسیژن به هموگلوبین به‌طور ناگهانی افزایش می‌یابد. بنابراین میل ترکیبی مولکول‌های هموگلوبین که به مقداری اکسیژن متصل شده‌اند، افزایش می‌یابد و اتصال آنها به اکسیژن بیشتر، به شدت تسریع می‌شود. منحنی S-شکل تعادل اکسیژن (شکل ۲-۱۲۷)، همراه با اتصال و جداشدن مقادیر قابل‌توجهی از اکسیژن که درمحدودهٔ باریکی از فشار اکسیژن رخ می‌دهد، نسبت به منحنی سهمی‌شکل[1] با میل ترکیبی بالا مربوط به هریک از منومرها، از نظر فیزیولوژیک مفیدتر است.

چندین عامل بر میل ترکیبی با اکسیژن تأثیر دارند. اثر بور، قابلیت هموگلوبین برای تحویل اکسیژن بیشتر به بافت‌ها در pH پائین است. اثر بور[2] از اثر تثبیت‌کننده پروتونها بر دأکسی هموگلوبین ناشی می‌شود. به علت اینکه دأکسی‌هموگلوبین یک اسید ضعیف‌تر است، راحتتر از اُکسی هموگلوبین به پروتون‌ها متصل می‌شود (شکل ۲-۱۲۷). بنابراین، میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن در pH پایین کمتر است. یک مولکول کوچک اصلی که میل ترکیبی هموگلوبین با اکسیژن را در انسانها از طریق اتصال به این مولکول کاهش می‌دهد، ۲و۳- بیس فسفوگلیسرات می‌باشد (۲و۳- BPG که قبلاً ۲و۳- DPG نامیده می‌شد). میل ترکیبی HbA با ۲و۳- BPG نسبتاً بالاست. HbF به ۲و۳- BPG متصل نمی‌شود و به همین علت در بدن، دارای میل

1- hyperbolic

2- Bohr effect

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۲-۱۲۷. منحنی تجزیهٔ هموگلوبین ـ اکسیژن. ترامر هموگلوبین در محل‌های حاوی آهن از مولکول هِم می‌تواند به ۴ مولکول اکسیژن متصل شود. با اتصال اکسیژن به هموگلوبین، ۲، ۳- BPG و CO_2 جدا می‌شوند. پل‌های نمکی شکسته می‌شوند و هریک از مولکول‌های گلوبین دچار تغییر شکل می‌شوند تا اتصال به اکسیژن تسهیل شود. رهاسازی اکسیژن به بافت‌ها، یک روند معکوس است، پل‌های نمکی تشکیل می‌شوند و ۲و۳- BPG و CO_2 به هموگلوبین متصل می‌شوند. تا زمانی که pH سلول افزایش نیابد، مولکول دِاُکسی هموگلوبین به‌طور مؤثر به اکسیژن متصل نمی‌شود (مهمترین تنظیم‌کنندهٔ میل ترکیبی با اکسیژن ـ اثر بور). هنگامی که اسید در بافت‌ها تولید می‌شود، منحنی تجزیهٔ اکسیژن به سمت راست جابجا می‌گردد و رهاسازی اکسیژن و اتصال به CO_2 تسهیل می‌شود. آلکالوز دارای اثرات معکوس می‌باشد و جداسازی اکسیژن را کاهش می‌دهد.

ترکیبی بالاتری برای اتصال به اکسیژن است. هموگلوبین همچنین ممکن است به‌طور قابل برگشت به اکسید نیتریک متصل شود و به همین علت، می‌تواند بر روی تون عروقی تأثیر بگذارد، اما اثرات فیزیولوژیک آن به‌طور کامل شناخته نشده است.

انتقال صحیح اکسیژن به ساختمان ترامری پروتئین‌ها، به آرایش صحیح اسیدهای آمینهٔ هیدروفیلیک و هیدروفوبیک و واکنش متقابل با پروتون‌ها یا ۲ و ۳- BPG بستگی دارد.

زیست‌شناسی تکاملی هموگلوبین‌های انسان

گویچه‌های قرمزی که اولین بار در حدود هفتهٔ ششم پس از لقاح ظاهر می‌شوند، حاوی هموگلوبین‌های رویانی [Hb پورتلند ($\zeta_2\gamma_2$)، Hb گاور I[1] ($\zeta_2\varepsilon_2$)، و Hb گاور II ($\alpha_2\varepsilon_2$)] هستند. در هفته‌های ۱۰ تا ۱۱، هموگلوبین جنینی (HbF؛ $\alpha_2\gamma_2$) غالب می‌شود. در حدود هفتهٔ ۳۸، تقریباً همهٔ هموگلوبین تولید شده، از نوع بزرگسالی (HbA؛ $\alpha_2\beta_2$) است (شکل ۱-۱۲۷). بنابراین جنین و نوزاد برای گذراندن دورهٔ داخل رحمی به‌طور طبیعی، به α-گلوبین نیاز دارند اما به β-گلوبین احتیاج ندارند. یک پیشرفت عمده در فهم تبدیل HbF به HbA مشخص شدن این است که فاکتور نسخه‌برداری Bcl IIa یک نقش اساسی در تنظیم ایفا می‌کند. طی دورهٔ پس از تولد، مقدار اندکی HbF تولید می‌شود. عدهٔ کمی از دودمان‌های گویچهٔ سرخ که سلول‌های F نامیده می‌شوند، نسل حاصل از مخزن کوچکی از پیش‌سازهای اریتروئید متعهد نابالغ (BFU-e) می‌باشند که قابلیت تولید HbF را حفظ کرده‌اند. استرس‌های شدید اریتروئید، مانند کم‌خونی همولیتیک شدید، پیوند مغز استخوان یا شیمی‌درمانی سرطان باعث می‌شوند که تعداد بیشتری از سلول‌های F از BFU-e به کار گرفته شوند. بنابراین در بعضی بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی‌شکل یا تالاسمی، افزایش مقدار HbF مشاهده می‌شود. این پدیده احتمالاً توانایی هیدروکسی اوره را در افزایش سطح HbF در بالغین توضیح می‌دهد. ژن‌های گلوبین جنینی ممکن است پس از تولد توسط عواملی مانند بوتیرات (که هیستون دِاستیلاز[2] را مهار نموده و ساختمان کروماتین را تغییر می‌دهند)، به‌طور نسبی فعال شوند.

1- Hb Gower I

2- histone deacetylase

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ژنتیک و بیوسنتز هموگلوبین انسانی

هموگلوبین‌های انسانی به وسیلهٔ دو گروه ژنی کاملاً مرتبط کد می‌شوند: ژن‌های گلوبین شبه α بر روی کروموزوم ۱۶ و ژن‌های شبه β بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارند (شکل ۱-۱۲۷). گروه شبه α از دو ژن α- گلوبین و یک نسخهٔ منفرد از ژن ζ تشکیل شده است. گروه غیر α از یک ژن ε، ژن‌های گلوبین جنینی ($A\gamma$,$G\gamma$) و ژن‌های δ و β بزرگسالان تشکیل یافته است.

توالی‌های تنظیم‌کنندهٔ مهم ، بین ژن‌ها قرار گرفته‌اند. بلافاصله قبل از ژن‌ها، اجزاء پیش‌برندهٔ معمول قرار دارند که برای تشکیل مجموعهٔ آغاز نسخه‌برداری موردنیاز هستند. بنظر می‌رسد توالی‌های موجود در کنار ′۵ ژن‌های γ و β برای تنظیم تکاملی صحیح این ژن‌ها ضروری باشند، در حالی که اجزائی که شبیه تسهیل‌کننده‌ها و خاموش‌کننده‌های کلاسیک عمل می‌کنند، در کنار ′۳ ژنی قرار دارند. به نظر می‌رسد ناحیهٔ کنترل جایگاه ژن[1] (LCR) که با فاصله‌ای زیاد، قبل از گروههای ژنی قرار گرفته‌اند، میزان بیان این گروههای ژنی را به‌طور کلی تنظیم می‌کنند. اثرات تنظیمی این اجزاء از طریق واکنش متقابل با عوامل نسخه‌برداری با اثر بین ناحیه‌ای[2] اعمال می‌شود. بعضی از این عوامل، در همه جا حاضر هستند (مثلاً Sp1 و YY1)، در حالی که سایر عوامل، کم و بیش محدود به سلول‌های اریتروئید یا خونساز هستند (مانند GATA-1، NFE-2، EKLF). عملکرد LCR کنترل‌کنندهٔ مجموعه ژنی α گلوبین، بوسیلهٔ یک پروتئین شبه SWI/SNF بنام ATRX تنظیم می‌شود؛ بنظر می‌رسد این پروتئین بر تغییر شکل کروماتین و متیلاسیون DNA تأثیر می‌گذارد. به نظر می‌رسد همراهی تالاسمی α با عقب‌ماندگی ذهنی و میلودیسپلازی در بعضی خانواده‌ها به وقوع جهش در مسیر ATRX مرتبط باشد. این مسیر ژن‌هایی را که به‌طور اختصاصی حین خونسازی بیان می‌شوند، مانند ژن‌هایی که آنزیم‌های بیوسنتز هِم را رمزگذاری می‌کنند، نیز تغییر می‌دهد. تمایز طبیعی گویچه‌های قرمز به بیان هماهنگ ژن‌های گلوبین با ژن‌های مسؤول متابولیسم آهن و هِم نیاز دارد. پیش‌سازهای گویچه‌های قرمز حاوی پروتئینی به نام پروتئین پایدارساز هموگلوبین α (AHSP) می‌باشد، که تا شدن و حلالیت گلوبین α را افزایش می‌دهد. در صورت فقدان این پروتئین، گلوبین α به آسانی تغییرماهیت[3] داده و رسوبات نامحلول تشکیل می‌دهد. این رسوبات نقش مهمی در سندرم‌های تالاسمی و برخی اختلالات هموگلوبین ناپایدار خاص بازی می‌کنند. تغییرات پلی‌مورفیک در مقدار و / یا ظرفیت عملکردی AHSP می‌تواند برخی تنوع‌های بالینی را در بیمارانی که جهش‌های تالاسمی یکسانی به ارث برده‌اند، توضیح دهد.

طبقه‌بندی اختلالات هموگلوبین

پنج گروه عمده از اختلالات هموگلوبین وجود دارند (جدول ۱-۱۲۷). اختلالات ساختمانی هموگلوبین زمانی رخ می‌دهند که به علت بروز جهش، توالی اسیدهای آمینهٔ یک زنجیرهٔ گلوبین تغییر می‌کند، و باعث تغییر ویژگی‌های فیزیولوژیک هموگلوبین تغییر یافته می‌شود و ناهنجاری‌های بالینی اختصاصی ایجاد می‌شوند. اکثر هموگلوبین‌های مطرح از نظر بالینی، به‌طور غیرطبیعی پلیمریزه می‌شوند (مانند کم‌خونی سلول داسی‌شکل) و یا حلالیت یا میل ترکیبی آنها برای اکسیژن تغییر یافته است. سندرم‌های تالاسمی از جهش‌هایی ناشی می‌شوند که باعث اختلال در تولید یا ترجمهٔ mRNA گلوبین و درنتیجه، کمبود تولید زنجیرهٔ گلوبین می‌گردند. ناهنجاری‌های بالینی به تولید ناکافی هموگلوبین و عدم تعادل در تولید هریک از زنجیره‌های گلوبین نسبت داده می‌شوند که به تخریب زودرس اریتروبلاست‌ها و گویچه‌های قرمز منجر می‌شود. گونه‌های هموگلوبین تالاسمیک[4]، ترکیبی از ویژگی‌های تالاسمی (مثلاً تولید گلوبین غیرطبیعی) و اختلالات ساختمانی هموگلوبین (مثلاً توالی غیرطبیعی اسیدهای آمینه) را دارا هستند. بقای ارثی هموگلوبین جنینی[5] (HPFH)، با تولید مقادیر زیاد هموگلوبین جنینی در بزرگسالان مشخص می‌گردد. اختلالات اکتسابی هموگلوبین عبارت‌اند از: اثرات سموم بر روی مولکول هموگلوبین (مثلاً متهموگلوبینمی اکتسابی) و تولید کلونی غیرطبیعی هموگلوبین (مثلاً تولید مقادیر زیاد HbF در پیش‌لوسمی‌ها و تالاسمی α در اختلالات میلوپرولیفراتیو).

1- locus control region
2- trans-acting transcription factors
3- denatured
4- thalassemic hemoglobin variants
5- hereditary persistence of fetal hemoglobin

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۱-۱۲۷ طبقه‌بندی اختلالات هموگلوبین (هموگلوبینوپاتی‌ها)

I. اختلالات ساختمانی هموگلوبین ـ هموگلوبین‌هایی با توالی تغییریافتهٔ اسیدهای آمینه که عملکرد یا ویژگی‌های فیزیکی یا شیمیایی آنها تغییر یافته است

A. پلیمریزاسیون غیرطبیعی هموگلوبین ـ HbS، داسی‌شدن هموگلوبین

B. تغییر در میل ترکیبی برای اتصال به اکسیژن

۱. میل ترکیبی بالا ـ پلی‌سیتمی

۲. میل ترکیبی پایین ـ سیانوز، کم‌خونی کاذب

C. هموگلوبین‌هایی که به راحتی اکسید می‌شوند

۱. هموگلوبین‌های ناپایدار ـ کم‌خونی همولیتیک، زردی

۲. هموگلوبین‌های M ـ متهموگلوبینمی، سیانوز

II. تالاسمی‌ها ـ اختلال در بیوسنتز زنجیره‌های گلوبین

A. α ـ تالاسمی‌ها

B. β ـ تالاسمی‌ها

C. $\alpha\beta$, $\gamma\delta\beta$, $\delta\beta$ ـ تالاسمی‌ها

III. گونه‌های هموگلوبین‌های تالاسمیک ـ هموگلوبین‌های با ساختمان ناهنجار با وراثت همزمان فنوتیپ تالاسمی

A. HbE

B. Hb مارپیچ ثابت (Constant Spring)

C. Hb لپور (Lepore)

IV. بقای وراثتی هموگلوبین جنینی ـ بقای HbF به مقدار زیاد تا بزرگسالی

V. اختلالات اکتسابی هموگلوبین

A. ایجاد متهموگلوبین به علت تماس با سموم

B. ایجادسولفوهموگلوبین به علت تماس با سموم

C. کربوکسی هموگلوبین

D. HbH در اریترولوسمی

E. افزایش HbF در وضعیت‌های استرس خونسازی و دیسپلازی مغز استخوان

اپیدمیولوژی

اختلالات هموگلوبین (هموگلوبینوپاتی‌ها) بخصوص در مناطقی شایع می‌باشد که مالاریا بومی است. تصور می‌شود این نحوهٔ تجمع اختلالات هموگلوبین، مزیت انتخابی گویچه‌های قرمز ناهنجار را برای بقا منعکس می‌سازد، زیرا احتمالاً این سلول‌ها برای مرحلهٔ داخل اریتروسیتی اجباری زندگی انگل‌ها مناسب نیستند. کودکان کم سن دچار α- تالاسمی نسبت به عفونت غیرکشندهٔ پلاسمودیوم ویواکس[1]، حساس‌تر هستند. تالاسمی ممکن است نوعی محافظت طبیعی در برابر عفونت کشنده‌ترِ پلاسمودیوم فالسیپاروم به وجود آورد.

تالاسمی‌ها شایع‌ترین اختلالات ژنتیکی در سطح جهان به شمار می‌آیند، که تقریباً ۲۰۰ میلیون نفر به این اختلالات مبتلا هستند. حدود ۱۵٪ از سیاهپوستان آمریکا، ناقل خاموش α- تالاسمی هستند؛ صفت α- تالاسمی (مینور) در ۳٪ از سیاهپوستان آمریکا و ۱ تا ۱۵٪ از افراد مدیترانه‌ای شیوع دارد. میزان بروز β- تالاسمی در افراد ناحیهٔ مدیترانه و جنوب شرقی آسیا، ۱۵-۱۰٪ و در سیاهپوستان آمریکا ۰/۸٪ است. تعداد موارد شدید تالاسمی در ایالات متحده، حدود ۱۰۰۰ مورد می‌باشد. بیماری سلول داسی‌شکل، شایع‌ترین اختلال ساختمانی هموگلوبین است که به شکل هتروزیگوت در حدود ۸٪ از سیاهپوستان آمریکا و به شکل هوموزیگوت با شیوع ۱ در ۴۰۰ نفر مشاهده می‌شود. بین ۳-۲٪ از سیاهپوستان آمریکا، حامل آلل هموگلوبین C هستند.

توارث و هستی‌زایی[2]

اختلالات هموگلوبین، صفات اتوزوم «هَم غالب[3]» هستند ـ هتروزیگوت‌های مرکب که آلل‌های ناهنجار جهش‌یافتهٔ متفاوتی را از والدین خود به ارث می‌برند، ترکیبی از ویژگی‌های آلل‌ها را ارایه می‌دهند. برای مثال، بیمارانی که ژن‌های داسی β- تالاسمی را به ارث برده‌اند، ویژگی‌های β- تالاسمی و کم‌خونی سلول داسی‌شکل را بروز می‌دهند. زنجیرهٔ α در HbA، HbA_2 و HbF وجود دارد، بنابراین جهش در زنجیرهٔ α باعث بروز ناهنجاری در همهٔ این مولکول‌ها می‌شود. اختلالات α-گلوبین در رحم و پس از تولد علامتدار می‌شوند زیرا عملکرد طبیعی ژن α-گلوبین در دورهٔ داخل رحم و پس از تولد موردنیاز می‌باشد. درمقابل، نوزادان دچار اختلالات β-گلوبین تا سن ۳ تا ۹ ماهگی بدون علامت هستند؛ سنی که عمدتاً HbA جایگزین HbF می‌شود. بنابراین رویکرد درمانی مؤثر برای هموگلوبینوپاتی‌های زنجیرهٔ β پیشگیری و یا معکوس‌سازی نسبی سوئیچ ژن می‌تواند باشد.

1- Plasmodium vivax
2- ontogeny
3- codominant

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شناسایی و تعیین ویژگی‌های اختلالات هموگلوبین - روش‌های عمومی

تکنیک‌های الکتروفورز هنوز هم به صورت گسترده برای بررسی معمول هموگلوبین مورد استفاده قرار می‌گیرند. الکتروفورز در pH معادل ۸/۶ بر روی غشای استات سلولز، روشی ساده، ارزان و قابل اعتماد برای غربالگری اولیه می‌باشد. از الکتروفورز بر ژل آگار در pH معادل ۶/۱ با بافر سیترات غالباً به عنوان روش تکمیلی استفاده می‌شود زیرا قادر است انواع متفاوت را شناسایی کند. برخی واریانت‌های مهم از نظر الکتروفورز، خاموش هستند. این هموگلوبین‌های جهش‌یافته، معمولاً با تکنیک‌های تخصصی‌تر مانند mass spectroscopy مشخص می‌شوند که به سرعت جایگزین الکتروفورز برای آنالیز اولیه می‌شود.

اندازه‌گیری کمّی هموگلوبین نیز غالباً مطلوب است. میزان HbA_2 در صفت β- تالاسمی به‌طور شایع افزایش و در فقر آهن کاهش می‌یابد. مقدار HbF در HPFH، بعضی موارد β- تالاسمی و دوره‌های گهگاهی استرس اریتروئید یا هیپرپلازی مغز استخوان افزایش می‌یابد. برای تشخیص صفت سلول داسی‌شکل، سندرم‌های داسی تالاسمی یا بیماری هموگلوبین SC و برای پیگیری اثرات تزریق خون در پایین آوردن درصد HbS در گردش، اندازه‌گیری کمّی انواع هموگلوبین‌ها مورد نیاز می‌باشد. در اکثر آزمایشگاه‌ها، اندازه‌گیری کمّی تنها درصورتی انجام می‌شود که به‌طور خاص درخواست شده باشد. تشخیص کامل شامل توالی اسید آمینه یا توالی و کلون شدن ژن در چندین آزمایشگاه مرجع در دسترس هستند.

به علت اینکه بعضی انواع هموگلوبین می‌توانند در الکتروفورز با HbA یا HbS (هموگلوبین داسی) مهاجرت نمایند، تنها زمانی می‌توان بررسی الکتروفورزی را کامل دانست که بررسی‌های عملکردی از نظر داسی‌شدن سلول‌ها و حلالیت یا میل ترکیبی هموگلوبین برای اتصال به اکسیژن (با توجه به تظاهرات بالینی) نیز بعمل آمده باشد. اندازه‌گیری میزان غیرمحلول یا ژلی‌شدن هموگلوبین، هنگامی که اکسیژن را از دست می‌دهد (یعنی آزمون حلالیت داسی‌شکل)، بهترین شیوه برای بررسی داسی‌شدن می‌باشد. هموگلوبین‌های ناپایدار با رسوب در ایزوپروپانول یا پس از حرارت‌دادن تا دمای ۵۰°C شناسایی می‌شوند. انواع هموگلوبین‌های دارای میل ترکیبی بالا و پایین برای اتصال به اکسیژن، با اندازه‌گیری فشار نسبی اکسیژن که ۵۰٪ نمونه را اشباع می‌کند (آزمون P_{50})، شناسایی می‌شوند. آزمون‌های مستقیم برای تعیین درصد کربوکسی‌هموگلوبین و متهموگلوبین (با استفاده از روش‌های طیف سنجی) در شرایط اورژانس در اکثر آزمایشگاه‌های بالینی به راحتی قابل انجام هستند.

بررسی آزمایشگاهی به عنوان روشی کمکی، و نه روش تشخیص اصلی، مورد استفاده قرار می‌گیرد. شرح حال مشخص، یافته‌های فیزیکی، شکل سلول‌ها در گسترهٔ خون محیطی و ناهنجاری‌های موجود در آزمون شمارش کامل سلول‌های خون (مانند میکروسیتوز شدید همراه با کم‌خونی جزئی در صفت تالاسمی)، بهترین شیوه برای دستیابی به تشخیص بیماری می‌باشد.

هموگلوبین‌های با ساختمان ناهنجار

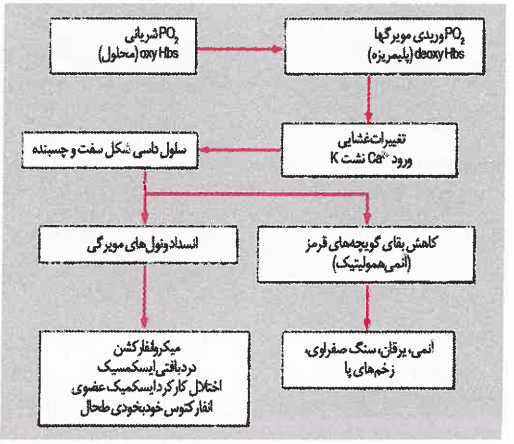
سندرم‌های سلول داسی‌شکل

سندرم‌های سلول داسی شکل به علت بروز جهش در ژن β-گلوبین رخ می‌دهند که اسید آمینهٔ ششم را از اسید گلوتامیک به والین تبدیل می‌کند. HbS ($\alpha_2\beta_2^{6\ Glu \rightarrow Val}$) هنگامی که اکسیژن‌زدایی می‌شود، به صورت قابل برگشت پلیمریزه شده، یک شبکهٔ ژلاتینی از پلیمرهای فیبری را تشکیل می‌دهد که غشای گویچهٔ قرمز را سفت کرده، چسبندگی را افزایش می‌دهد و به علت نشت پتاسیم از سلول و ورود کلسیم به آن، باعث کاهش آب سلول[1] می‌شود (شکل ۳-۱۲۷). این تغییرات همچنین باعث بروز شکل داسی‌سلول می‌شوند. سلول‌های داسی‌شکل، قابلیت تغییرشکلی را که برای عبور از مویرگ‌های کوچک لازم است، از دست می‌دهند. این سلول‌ها دارای غشای "چسبنده" تغییریافته‌ای هستند (بخصوص رتیکولوسیت‌ها) که به صورت غیرطبیعی به اندوتلیوم ونول‌های کوچک می‌چسبند. این ناهنجاری‌ها باعث حملات غیرقابل پیش‌بینی انسداد عروق ریز و تخریب زودرس گویچه‌های قرمز (کم‌خونی همولیتیک) می‌شوند. همولیز به این دلیل رخ می‌دهد که گویچه‌های قرمز ناهنجار به وسیلهٔ طحال تخریب می‌شوند. سلول‌های سفت و چسبنده همچنین با بستن مویرگ‌ها و ونول‌های کوچک باعث بروز ایسکمی بافتی، درد حاد و آسیب تدریجی اندام انتهایی[2] می‌شوند. این علائم حاصل از انسداد عروق معمولاً قسمت عمدهٔ تابلوی بالینی را به خود اختصاص می‌دهند.

1- dehydration

2- end-organ

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۳-۱۲۷. پاتوفیزیولوژی حملات داسی‌شدن سلول‌ها.

تظاهرات عمدهٔ بیماری عبارت‌اند از: حملات درد ایسکمیک (یعنی بحران‌های دردناک) و اختلال عملکرد ایسکمیک یا انفارکتوس طحال، سیستم عصبی مرکزی، استخوان‌ها، کبد، کلیه‌ها و ریه‌ها (شکل ۳-۱۲۷).

سندرم‌های داسی‌شدن به علت به ارث رسیدن HbS از یکی از والدین و یکی دیگر از اختلالات هموگلوبین، مانند β-تالاسمی یا HbC ($\alpha_2\beta_2^{6\ Glu \rightarrow Lys}$) از فرد دیگر به وجود می‌آیند. بیماری اولیه (prototype)، بیماری سلول داسی، برای HbS هموزیگوت است (جدول ۲-۱۲۷).

تظاهرات بالینی کم‌خونی سلول داسی‌شکل

اکثر بیماران مبتلا به سندرم‌های داسی‌شدن، دچار کم‌خونی همولیتیک با هماتوکریت ۳۰-۱۵٪ و افزایش قابل توجه تعداد رتیکولوسیت‌ها هستند. قبلاً تصور می‌شد کم‌خونی دارای اثرات محافظتی در برابر انسداد عروقی باشد (با کاهش چسبندگی خون). با این حال، سیر طبیعی و آزمون‌های دارودرمانی نشان داده است که افزایش هماتوکریت همراه با مهار بازخوردی رتیکولوسیتوز، حتی با وجود افزایش ویسکوزیتهٔ خون، ممکن است مفید باشد. نقش رتیکولوسیت‌های چسبنده در حملات انسداد عروق می‌تواند علت بروز این اثرات متضاد باشد.

افزایش تعداد گرانولوسیت‌ها شایع است. تعداد گویچه‌های سفید طی حملات درد و بین آنها، عفونت و سایر بیماری‌های همراه، به‌طور قابل توجه و غیرقابل پیش‌بینی نوسان می‌کند.

انسداد عروق باعث بروز تظاهرات متنوعی می‌شود؛ حملات متناوب انسداد عروق در بافت همبند و ساختمان‌های عضلانی ـ اسکلتی باعث بروز ایسکمی دردناک می‌شود که با درد و حساسیت حاد، تب، تاکیکاردی و اضطراب تظاهر می‌کند. این حملات مکرر، که بحران‌های دردناک[1] نامیده می‌شوند، شایعترین تظاهر بالینی بیماری هستند. تناوب و شدت این حملات متغیر است. درد ممکن است هر نقطهٔ بدن رخ دهد و ممکن است از چند ساعت تا ۲ هفته بطول انجامد. بحران‌های دردناک مکرر نیازمند بستری‌شدن در بیمارستان (بیش از سه بار در سال) با کاهش میزان بقای بیمار در دورهٔ بزرگسالی همبستگی دارند که نشان می‌دهد این حملات با تجمع آسیب مزمن ارگان انتهایی همراه هستند. عوامل تحریک‌کنندهٔ ایجاد این بحران‌ها عبارت‌اند از: عفونت، تب، ورزش بیش از حد، اضطراب، تغییرات ناگهانی در درجه حرارت، هیپوکسی یا استفاده از رنگ‌های هیپرتونیک.

بافت‌هایی که بستر عروقی ریزی دارند که داسی‌شدن سلول‌ها را برمی‌انگیزد، به علت بروز انفارکتوس‌های ریز مکرر ممکن است تخریب شوند. بنابراین، طحال به‌طور شایع طی ۱۸ تا ۳۶ ماه اول زندگی از بین می‌رود و فرد نسبت به عفونت‌ها، بخصوص عفونت پنوموکوکی، حساس می‌گردد. انسداد حاد ورید طحالی (بحران جداسازی طحال[2])، یک رویداد نادر در اوایل کودکی است که ممکن است برای جلوگیری از تجمع کل برون‌ده شریانی در طحال مسدودشده، به انتقال خون و / یا برداشتن طحال اورژانس نیاز داشته باشد. انسداد عروق شبکیه می‌تواند موجب خونریزی، ایجاد عروق جدید و درنهایت، جداشدگی شبکیه شود. نکروز پاپیلاری کلیه همیشه موجب isosthenuria می‌شود. نکروز گسترده‌تر کلیه در بالغین موجب بروز نارسایی کلیه (یک علت دیررس و شایع مرگ) می‌شود. ایسکمی استخوان و مفصل می‌تواند به بروز نکروز آسپتیک (بخصوص سراستخوان ران یا بازو)، آرتروپاتی مزمن و حساسیت غیرمعمول نسبت به ابتلا به استئومیلیت منجر شود (که ممکن است بوسیلهٔ ارگانیسمهایی مانند سالمونلا ایجاد شوند، این ارگانیسم‌ها در سایر موارد نادراند). سندرم دست ـ پا[3] به علت بروز انفارکتوس‌های دردناک انگشتان و التهاب انگشتان رخ

1- painful crisis
2- splenic sequestration crisis
3- hand-foot syndrome

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۱۲۷ ویژگی‌های بالینی اختلال هموگلوبین داسی

وضعیت	ناهنجاری‌های بالینی	سطح هموگلوبین g/L (g/dl)	حجم متوسط گویچه‌های قرمز، fL	الکتروفورز هموگلوبین
صفت سلول داسی‌شکل	وجود ندارد، به ندرت هماچوری بدون درد	طبیعی	طبیعی	Hb S/A: ۴۰/۶۰
کم‌خونی سلول داسی‌شکل	بحران‌های انسداد عروق همراه با انفارکتوس طحال، مغز، مغز استخوان، کلیه، ریه، نکروز آسپتیک استخوان، سنگ صفراوی، پریاپیسم، زخم‌های مچ پا	۱۰۰-۷۰ (۱۰-۷)	۱۰۰-۸۰	Hb S/A: ۱۰۰ / صفر HbF: ٪۲-۲۵
تالاسمی S/β^0	بحران‌های انسداد عروق، نکروز آسپتیک استخوان	۱۰۰-۷۰ (۱۰-۷)	۸۰-۶۰	Hb S/A: ۱۰۰ / صفر HbF: ٪۱-۱۰
تالاسمی S/β^+	به ندرت بحران و نکروز آسپتیک	۱۴۰-۱۰۰ (۱۴-۱۰)	۸۰-۷۰	Hb S/A: ۶۰/۴۰
هموگلوبین SC	به ندرت بحران و نکروز آسپتیک، هماچوری بدون درد	۱۴۰-۱۰۰ (۱۴-۱۰)	۱۰۰-۸۰	Hb S/A: ۵۰ / صفر HbC: ٪۵۰

می‌دهد. سکتهٔ مغزی بخصوص در کودکان شایع است و گروه کوچکی از این کودکان ممکن است دچار سکته‌های مکرر شوند؛ سکته مغزی در بالغین کمتر شایع است و غالباً از نوع خونریزی‌دهنده می‌باشد. یک عارضهٔ بخصوص دردناک این بیماری در مردان پریاپیسم[1] است که به علت انفارکتوس مسیر خروجی وریدی آلت تناسلی روی می‌دهد. ناتوانی جنسی[2] دایمی یکی از عوارض شایع این بیماری است. زخمهای مزمن انتهای اندام تحتانی به علت ایسکمی و اضافه‌شدن عفونت در قسمت انتهایی اندام رخ می‌دهند.

سندرم حاد قفسه سینه[3]، یک تظاهر متمایز است که با درد قفسه سینه، تاکی‌پنه، تب، سرفه و کاهش اشباع اکسیژن شریانی مشخص می‌شود. علائم این سندرم ممکن است مشابه پنومونی، آمبولی ریوی، انفارکتوس و آمبولی مغز استخوان، ایسکمی میوکارد یا انفارکتوس ریوی محدود باشد. تصور می‌شود سندرم حاد قفسه سینه، داسی‌شدن موضعی سلول‌ها در ریه را منعکس می‌سازد که باعث بروز درد و اختلال گذرای عملکرد ریه می‌شود. تشخیص سندرم حاد قفسه سینه از سایر موارد ممکن است دشوار یا غیرممکن باشد. شایع‌ترین وضعیت‌های همراه یا زمینه‌ای در بیماران مبتلا به این سندرم، انفارکتوس ریوی و پنومونی هستند. حملات مکرر درد حاد قفسه سینه با کاهش میزان بقای بیمار همبستگی دارد. کاهش اشباع اکسیژن شریانی به‌طور حاد خطرناک است، زیرا باعث داسی‌شدن سلول‌ها در مقیاس وسیع می‌شود. بروز حملات مکرر حاد یا تحت حاد ریوی به افزایش فشارخون ریوی و ایجاد کورپولمونل (قلب ریوی) منجر می‌گردد که یک علت مرگ رو به افزایش در بیمارانی است که بیشتر زنده می‌مانند. در مورد نقش احتمالی HbS آزاد در پلاسما در برداشت NO_2 و در نتیجه افزایش تون عروق ریوی اختلاف نظر زیادی وجود دارد. کارآزمایی‌هایی که با استفاده از سیلدنافیل به منظور حفظ سطوح NO_2 انجام می‌شد، به دلیل عوارض جانبی آن متوقف گردیده‌اند.

آسیب تحت حاد سیستم عصبی مرکزی به صورت طولانی‌مدت در غیاب سکته مغزی آشکار، پدیده آزاردهنده‌ای است که در اوایل کودکی شروع می‌شود. تکنیک‌های تصویربرداری عملکردی نوین اختلال عملکرد گردش خون را احتمالاً به علت واسکولوپاتی داسی CNS نشان داده‌اند. این تغییرات با اختلالات رفتاری و شناختی در کودکان و بالغین جوان همخوانی دارد. آگاهی از این تغییرات کوچک مهم است زیرا اینها می‌توانند درمان بالینی را پیچیده کنند یا به اشتباه به عنوان بیماران مشکل تفسیر شوند.

سندرم‌های سلول داسی‌شکل به علت تنوع بالینی، قابل توجه هستند. برخی از بیماران تا دورهٔ بزرگسالی یا حتی در طی این دوره، تقریباً بدون علامت باقی می‌مانند، درحالی که بعضی از این بیماران از اوایل کودکی دچار حملات مکرر می‌شوند که نیازمند بستری‌شدن در بیمارستان هستند. بیماران مبتلا به وضعیت داسی ـ تالاسمی و داسی ـ HbE،

1- priapism
2- impotence
3- acute chest syndrome

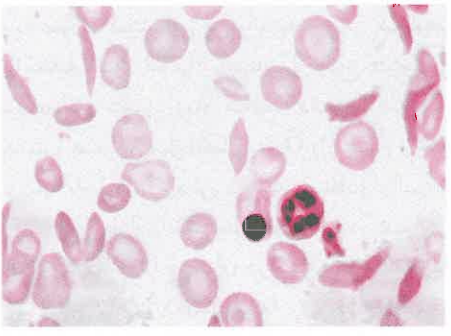
گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

علائم مشابه و خفیف‌تری دارند که احتمالاً به علت اثر تخفیف‌دهندهٔ تولید سایر انواع هموگلوبین درون گویچه‌های قرمز می‌باشد. بیماری هموگلوبین SC، یکی از انواع شایعتر کم‌خونی سلول داسی‌شکل است که با درجات کمترِ کم‌خونی همولیتیک و احتمال بیشتر ابتلا به رتینوپاتی و نکروز آسپتیک استخوان‌ها مشخص می‌شود. اگرچه از سایر جهات، تظاهرات بالینی این حالت، مشابه کم‌خونی سلول داسی‌شکل می‌باشد. بعضی از انواع نادر هموگلوبین، در عمل پدیدهٔ داسی‌شدن سلول‌ها را تشدید می‌کنند.

تنوع تظاهرات بالینی در بیماران مختلفی که جهش مسبّب بیماری مشابهی (هموگلوبین داسی) را به ارث برده‌اند، بیماری سلول داسی را کانون تلاش برای یافتن پلی‌مورفیسم ژنی در سایر ژن‌هایی که ممکن است عامل تنوع باشند، قرار داده است. پیچیدگی اطلاعات به دست آمده تا به اینجا، بر انتظاریافتن الگوهای خاص هر فرد، که سیر بالینی یک بیمار را پیش‌بینی کند، با تجزیه و تحلیل به وسعت ژنومی تأکید دارد. به‌هرحال، از تجزیه و تحلیل این ژن‌های تغییردهنده، الگوهای جالبی پدیدار گشته است. برای‌مثال، به‌نظر می‌رسد ژن‌هایی که پاسخ‌های التهابی یا بیان سیتوکین‌ها را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند، نامزدهای مناسبی برای ژن‌های تغییردهنده باشند. ممکن است ژن‌هایی که تنظیم نسخه‌برداری لنفوسیت‌ها را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند نیز درگیر باشند.

تظاهرات بالینی صفت سلول داسی‌شکل صفت سلول داسی معمولاً بدون علامت است. کم‌خونی و بحران‌های دردناک، بسیار نادر هستند. یک علامت ناشایع اما کاملاً متمایزکننده، وقوع هماچوری بدون درد است که غالباً در مردان بالغ رخ می‌دهد و احتمالاً به دلیل نکروز پاپیلاری به‌وجود می‌آید. isosthenuria یک تظاهر شایع‌تر این عارضه کلیوی می‌باشد. جداشدن پاپیلاها و انسداد حالب گزارش شده است؛ همچنین مواردی از داسی‌شدن گستردهٔ سلول‌ها یا مرگ ناگهانی بدلیل حضور در ارتفاعات بالا یا ورزش و دهیدراتاسیون شدید دیده شده است. باید اجتناب از دهیدراسیون یا استرس فیزیکی شدید توصیه شود.

تشخیص براساس ابتلا به کم‌خونی همولیتیک، شکل گویچه‌های قرمز (شکل ۴-۱۲۷) و حملات متناوب درد ایسکمیک می‌توان به وجود سندرم‌های سلول داسی‌شکل مشکوک شد. تشخیص این بیماری‌ها با انجام الکتروفورز، اسپکتروسکپی توده[1] و آزمون داسی‌شدن مسجل می‌شود. شناسایی کامل الگوی هموگلوبین بیمار مهم است زیرا وضعیت داسی ـ تالاسمی و بیماری هموگلوبین SC با پیش‌آگهی یا ویژگی‌های بالینی متمایزی همراهی دارند. این بیماری معمولاً در دوران کودکی تشخیص داده می‌شود اما بعضی بیماران (غالباً موارد هتروزیگوت و مرکب) تا آغاز دورهٔ بلوغ، بارداری یا ابتدای دورهٔ بزرگسالی علامتی ندارند. تعیین ژنوتیپ اعضای خانواده و شرکای والدی احتمالی برای مشاورهٔ ژنتیکی ضروری است. جزئیات شرح حال دورهٔ کودکی بیماران، به تعیین پیش‌آگهی و انتخاب بیماران مناسب برای درمان‌های تهاجمی یا تجربی کمک می‌کند. عواملی که با افزایش بیماری و مرگ‌ومیر مرتبط هستند، عبارت‌اند از: وقوع بیش از سه بار بحران‌های دردناک در سال که نیازمند بستری‌شدن در بیمارستان هستند، افزایش تعداد نوتروفیل‌ها به‌طور مزمن، سابقهٔ جداسازی طحال یا سندرم دست ـ پا و وقوع دومین حملهٔ سندرم حاد قفسهٔ سینه. بیماران دارای سابقهٔ حوادث عروقی مغز در خطر بالاتری از نظر وقوع حملات مکرر قرار داشته و به تعویض خون نسبی و به ویژه پایش مداوم، با استفاده از اندازه‌گیری جریان خون کاروتید توسط داپلر، نیاز دارند. بیماران مبتلا به حملات مکرر یا شدید سندرم قفسهٔ سینهٔ حاد ممکن است به حمایت انتقال خون در تمام طول زندگی، با استفاده از تعویض خون نسبی در صورت امکان، نیاز داشته باشند.



شکل ۴-۱۲۷. کم‌خونی سلول داسی شکل. گویچه‌های قرمز طویل و هلالی شکل که در این گستره دیده می‌شوند، گویچه‌های قرمزی هستند که به طور غیرقابل برگشت داسی شده‌اند. سلول‌های هدف و یک گویچهٔ قرمز هسته‌دار نیز مشاهده می‌شوند.

1- mass spectroscopy

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بیماران مبتلا به سندرم‌های سلول داسی‌شکل نیاز به مراقبت مداوم دارند. آگاهی از الگوی علائم بیمار، بهترین عامل برای جلوگیری از مراجعه بیش از حد به بخش اورژانس، بستری‌شدن در بیمارستان و اعتیاد به مواد مخدر است. سایر روش‌های پیشگیرانه عبارت‌اند از: معاینهٔ چشمی منظم با لامپ اسلیت[1] جهت پایش رتینوپاتی، استفادهٔ پیشگیرانه از آنتی‌بیوتیک‌های مناسب برای بیمارانی که طحال آنها برداشته شده طی اعمال جراحی دندان یا سایر روش‌های تهاجمی، مصرف فراوان مایعات قبل یا طی دوره‌های فعالیت شدید، تماس با سرما و گرما، استرس روانی و یا عفونت. واکسیناسیون بیماران فاقد طحال در برابر پنوموکوک و هموفیلوس آنفلوانزا تأثیر کمتری دارد، بنابراین واکسیناسیون در برابر این باکتری‌ها باید برای بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی شکل در سنین پایین انجام شود.

درمان بحران‌های حاد دردناک عبارت است از: مایع درمانی شدید، بررسی کامل علل زمینه‌ای (مانند عفونت) و استفاده از ضددردهای مخدر به‌طور ثابت و /یا با استفاده از پمپ بی‌دردی با کنترل بیمار (PCA). مورفین (۰/۱-۰/۱۵mg/kg هر ۳ تا ۴ ساعت) برای کنترل درد شدید باید مورد استفاده قرار گیرد. درد استخوانی ممکن است به تجویز کتورولاک[2] (دوز اولیهٔ ۳۰-۶۰mg، سپس ۱۵-۳۰mg هر ۶ تا ۸ ساعت) پاسخ دهد. تجویز اکسید نیترو به صورت استنشاقی می‌تواند به صورت کوتاه‌مدت درد را تخفیف دهد اما برای اجتناب از وقوع هیپوکسی و کاهش عملکرد تنفسی بیمار، مراقبت دقیق الزامی است. اکسیدنیترو همچنین میل اتصال به O_2 را افزایش و تحویل اکسیژن به بافت‌ها را کاهش می‌دهد. استفاده از این دارو باید فقط توسط افراد متبحر انجام شود. بسیاری از بحران‌های دردناک را می‌توان در منزل با مایع‌درمانی خوراکی و مسکن‌های خوراکی درمان نمود. مراجعه به بخش اورژانس باید برای علائم شدید یا هنگامی صورت گیرد که وجود سایر روندهای زمینه‌ای (مانند عفونت) مطرح است. تجویز اکسیژن از راه بینی درصورت لزوم، برای حفظ اشباع اکسیژن شریانی باید انجام شود. اکثر بحران‌های دردناک طی ۱ تا ۷ روز بهبود می‌یابند. استفاده از انتقال خون تنها باید در موارد بسیار شدید انجام شود. انتقال خون دورهٔ بحران حاد را کوتاه نمی‌کند.

هیچ آزمونی برای تشخیص بحران‌های حاد دردناک دقیق نیست. برای درمان مناسب، آگاهی از این امر ضروری است که اکثر بیمارانی که علائم بحران دردناک را گزارش می‌کنند، در واقع دچار بحران دردناک هستند یا یک مشکل پزشکی دیگر دارند. بررسی تشخیصی دقیق برای علل زمینه‌ای، ضروری است؛ اگرچه این علل به‌طور ناشایع یافت می‌شوند. احتمال بروز نکروز آسپتیک یا آرتروپاتی ناشی از داسی‌شدن سلول‌ها را در بالغین باید مدنظر داشت، بخصوص اگر درد و عدم تحرک به صورت مکرر یا مزمن در یک نقطه رخ دهد. مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی غالباً برای درمان آرتروپاتی ناشی از داسی‌شدن سلول‌ها مؤثر می‌باشد.

سندرم حاد قفسه‌سینه، یک فوریت پزشکی است که ممکن است برای درمان آن، به بستری‌کردن بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) نیاز باشد. برای اجتناب از بروز ادم ریوی، پایش دقیق مایع‌درمانی ضروری است و برای حفظ میزان اشباع اکسیژن شریانی، اکسیژن‌درمانی شدید باید انجام شود. بررسی تشخیصی برای شناسایی پنومونی و آمبولی ریوی باید کامل باشد، زیرا این بیماری‌ها ممکن است با علائم غیرمعمول رخ دهند. روش‌های درمان بحرانی عبارت‌اند از: انتقال خون برای حفظ هماتوکریت بیش از ۳۰ و تعویض خون به‌طور فوری درصورتی‌که میزان اشباع اکسیژن شریانی به کمتر از ۹۰٪ سقوط کند. افزایش بقای بیماران مبتلا به سندرم‌های سلول داسی‌شکل تا دههٔ پنجم و ششم باعث شده است که نارسایی کلیوی و افزایش فشارخون ریوی به‌طور فزاینده‌ای بعنوان علل عمدهٔ ناتوانی مراحل پایانی در این بیماران مطرح شوند. کاردیومیوپاتی سلول داسی و/یا بیماری شریانی کرونری زودرس ممکن است عملکرد قلبی را در سالهای بعدی زندگی مورد تهدید قرار دهند. در بیماران دچار داسی‌شدن سلول‌ها که پیوند کلیه دریافت می‌کنند، شدت و تناوب بحران‌ها غالباً افزایش می‌یابد که احتمالاً به علت افزایش بروز عفونت‌ها درنتیجهٔ سرکوب ایمنی می‌باشد.

برجسته‌ترین پیشرفت در درمان کم‌خونی سلول داسی‌شکل، استفاده از هیدروکسی اوره به عنوان درمان

1- slit lamp

2- ketorolac

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

اصلی برای بیماران دارای علائم شدید می‌باشد. هیدروکسی اوره (روزانه ۳۰-۱۰ mg/kg) هموگلوبین جنینی را افزایش می‌دهد و ممکن است اثرات مفیدی بر میزان آب گویچه‌های قرمز، چسبندگی آنها به دیوارهٔ عروق و کاهش تعداد گرانولوسیت‌ها و رتیکولوسیت‌ها داشته باشد. دوز دارو بتدریج تنظیم می‌شود تا تعداد گویچه‌های سفید، بین ۵۰۰۰ تا ۸۰۰۰ تثبیت شود. گویچه‌های سفید و رتیکولوسیت‌ها ممکن است نقش عمده‌ای در بیماریزایی بحران‌های داسی‌شدن سلول‌ها ایفا نمایند و کاهش تعداد این سلول‌ها ممکن است یک فایدهٔ مهم تجویز هیدروکسی اوره باشد.

برای بیمارانی که به‌طور مکرر حملات سندرم حاد قفسه سینه را تجربه می‌کنند یا سالیانه بیش از ۳ بار دچار بحران دردناک نیازمند بستری‌شدن در بیمارستان می‌شوند، باید تجویز هیدروکسی اوره را درنظر گرفت. مصرف این دارو برای کاهش بروز سایر عوارض (مثل پریاپیسم، رتینوپاتی) و همچنین عوارض جانبی درازمدت مصرف این دارو تحت بررسی می‌باشد. تجویز هیدروکسی اوره برای اکثر بیمارانی که بعلت شدت این بیماری دچار اختلال عملکرد شده‌اند، مفید می‌باشد و ممکن است طول عمر بیماران را افزایش دهد. میزان HbF در بیشتر بیماران طی چند ماه افزایش می‌یابد.

داروی ضد تومور ۵- آزاسیتیدین[1]، اولین دارویی بود که مشخص گردید باعث افزایش میزان HbF می‌شود. اما بدلیل نگرانی‌های موجود در مورد سمیت حاد و سرطانزایی این دارو، از آن به‌طور گسترده استفاده نشد. با این حال، تجویز دوز پایین یک داروی مشابه به نام ۵- داُکسی آزاسیتیدین (decitabine) با میزان سمیت قابل قبولی می‌تواند میزان HbF را افزایش دهد.

پیوند مغز استخوان می‌تواند باعث درمان قطعی بیماری شود اما مشخص شده است که این درمان، تنها در کودکان مؤثر و بی‌خطر است. مطالعات بالینی‌ای که به بررسی رژیم‌های وابرش مغز استخوان (Myeloablative) پرداختند از استفاده گسترده‌تر این روش در افراد مسن‌تر حمایت می‌کنند. ویژگی‌های مربوط به پیش‌آگهی که پیوند مغز استخوان را موّجه می‌سازد، عبارت‌اند از: وجود بحران‌های مکرر در اوایل زندگی، تعداد بالای نوتروفیل‌ها و ایجاد سندرم دست ـ پا. کودکان در معرض خطر سکتهٔ مغزی را می‌توان با تکنیک‌های اولتراسوند داپلر شناسایی نمود. در این گروه از بیماران به نظر می‌رسد، تعویض خون به‌طور پیشگیرانه، خطر بروز سکتهٔ مغزی را به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهد. کودکانی که دچار سکتهٔ مغزی شده‌اند، باید حداقل بمدت ۳ تا ۵ سال با یک برنامهٔ تعویض خون جدّی درمان شوند، زیرا خطر بروز سکتهٔ دوم در این گروه از بیماران، بسیار بالا می‌باشد.

ژن‌درمانی برای بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی‌شکل تحت بررسی است اما هیچ درمان بی‌خطری برای این بیماری هنوز در دسترس نمی‌باشد. ایجاد روش‌های جدیدتر تصحیح ژنی مستقیم مانند zinc finger nucleases یا تکنولوژی CRISPR[2] می‌تواند استفاده بالینی در این بیماران داشته باشد. روش‌های تجربی کاهش HbF توسط ایجاد تداخل با Bcl 11a نیز بیان شده‌اند.

هموگلوبین‌های ناپایدار

بعضی از موارد جایگزینی اسیدهای آمینه که باعث کاهش حلالیت یا افزایش حساسیت هموگلوبین نسبت به اکسیداسیون می‌شوند، به تولید انواعی از مولکولهای هموگلوبین ناپایدار منجر می‌گردند که پس از رسوب، اجسام انکلوزیونی را بوجود می‌آورند که به غشای گویچه‌های قرمز آسیب می‌رسانند. جهش‌های مشخص این گروه عبارت‌اند از: جهش‌هایی که محل‌های اتصال بین زیر واحدهای α و β را تغییر می‌دهند [مانند هموگلوبین فیلی[3] ($\beta^{35Tyr \rightarrow Phe}$)]، مواردی که قطعات مارپیچی را تغییر می‌دهند [مانند هموگلوبین جنوا[4] ($\beta^{28Leu \rightarrow Pro}$)] یا جهش‌هایی که واکنش متقابل حفرهٔ هیدروفوبیک زیرواحدهای گلوبین با هِم را دچار اختلال می‌کنند [مانند هموگلوبین کُلن[5] ($\beta^{98Val \rightarrow Met}$)] (جدول ۳-۱۲۷). انکلوزیون‌ها که اجسام هاینز[6] نامیده می‌شوند، از طریق رنگ‌آمیزی با رنگ‌های فوق حیاتی مانند کریستال ویوله از لحاظ بالینی قابل تشخیص هستند. برداشته‌شدن این انکلوزیون‌ها توسط طحال موجب بوجود آمدن سلول‌های چال‌دار و سفت می‌شود که طول عمر کوتاهی دارند. این امر باعث بروز کم‌خونی همولیتیک با

1- 5- azacytidine
2- clustered regularly interspaced short palindromic repeats
3- Hb Philly
4- Hb Genova
5- Hb Koln
6- Heinz bodies

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۳-۱۲۷ انواع خاص هموگلوبین‌های ناهنجار با تولید یا عملکرد تغییر یافته

عنوان	جهش	جمعیت مبتلا	اثرات عمدهٔ بالینی
داسی یا S	β 6Glu → Val	آفریقایی‌ها	کم‌خونی، انفارکتوس‌های ایسکمیک
C	β 6Glu → Lys	آفریقایی‌ها	کم‌خونی خفیف، با HbS واکنش متقابل ایجاد می‌کند
E	β 26Glu → Lys	آسیای جنوب شرقی	کم‌خونی میکروسیتیک، بزرگی طحال، فوتیپ تالاسمی
کُلن (Köln)	β 98Val → Met	تک‌گیر	کم‌خونی همولیتیک، اجسام هاینز پس از برداشتن طحال
یاکیما (Yakima)	β 99Asp → His	تک‌گیر	پلی‌سیتمی
کانزاس (Kansas)	β 102Asn → Lys	تک‌گیر	کم‌خونی خفیف
M Iwata	α 87His → Tyr	تک‌گیر	متهموگلوبینمی

شدت متغیر می‌شود که گاهی به انتقال خون به‌طور درازمدت نیاز دارد. برای اصلاح این نوع کم‌خونی ممکن است برداشتن طحال ضروری باشد. زخم‌های اندام تحتانی و بیماری زودرس کیسهٔ صفرا به علت تولید بالای بیلی‌روبین، از عوارض شایع این وضعیت هستند.

هموگلوبین‌های ناپایدار به صورت تک‌گیر و غالباً بدلیل بروز جهش‌های جدید خودبخودی به وجود می‌آیند. افراد هتروزیگوت نیز غالباً علامتدار هستند زیرا حتی هنگامی که نوع ناپایدار فقط قسمتی از کل هموگلوبین بدن را تشکیل می‌دهد، مقدار زیادی اجسام هاینز تولید می‌شوند. هموگلوبین‌های ناپایدار علامتدار، انواع β- گلوبین هستند زیرا جهش‌های تک‌گیر که تنها یکی از ۴ ژن α-گلوبین را درگیر می‌سازند، تنها ۳۰-۲۰٪ از هموگلوبین را به صورت ناهنجار تولید می‌کنند.

هموگلوبین‌های دچار تغییر میل ترکیبی به اکسیژن

هموگلوبین‌های با میل ترکیبی بالا [مانند هموگلوبین یاکیما[1] ($\beta^{99Asp \rightarrow His}$)] راحتتر به اکسیژن متصل می‌شوند اما در PO_2 طبیعی مویرگی، اکسیژن کمتری را رها می‌سازند (شکل ۲-۱۲۷). به علت بروز هیپوکسی بافتی خفیف، تولید گویچه‌های قرمز تحریک می‌شود و اریتروسیتوز روی می‌دهد (جدول ۳-۱۲۷). در موارد شدید، هماتوکریت می‌تواند به ۶۰ تا ۶۵ درصد بالغ شود، که با افزایش چسبندگی خون باعث ایجاد علائم معمول (سردرد، خواب آلودگی، گیجی) می‌شود. ممکن است برای درمان این بیماران فصدخون لازم باشد. جهش‌های ویژه باعث تغییر واکنش متقابل در درون حفرهٔ هِم یا اختلال در اثر بور یا محل اتصال نمکی می‌شوند. جهش‌هایی که واکنش متقابل HbA با ۲و۳- BPG را دچار اختلال می‌سازند، می‌توانند میل ترکیبی برای اتصال به اکسیژن را افزایش دهند زیرا اتصال ۲و۳- BPG، میل ترکیبی با اکسیژن را کاهش می‌دهد.

هموگلوبین‌های با میل ترکیبی پایین [مانند هموگلوبین کانزاس[2] ($\beta^{102Asn \rightarrow Lys}$)] در ریه به مقدار کافی اکسیژن متصل می‌شوند (علیرغم میل ترکیبی پایین برای اتصال به اکسیژن)، به‌طوری که تقریباً به‌طور کامل اشباع می‌شوند. در فشار اکسیژن مویرگی، این نوع هموگلوبین مقدار کافی اکسیژن، برای حفظ هومئوستاز در هماتوکریت پائین، رها می‌سازد (شکل ۲-۱۲۷) (کم‌خونی کاذب[3]). عدم اشباع هموگلوبین مویرگی نیز برای ایجاد سیانوز واضح از نظر بالینی کافی است. علیرغم این یافته‌ها، بیماران معمولاً به درمان خاصی نیاز ندارند.

متهموگلوبینمی‌ها

متهموگلوبین در اثر اکسیداسیون قطعات آهن هِم به وضعیت فِریک بوجود می‌آید و باعث بوجود آمدن رنگ آبی ـ قهوه‌ای کدری شبیه سیانوز می‌شود. متهموگلوبین دارای آنچنان میل ترکیبی بالایی برای اتصال به اکسیژن است که تقریباً هیچ مقدار اکسیژن را به بافت‌ها تحویل نمی‌دهد. سطوح بیش از ۶۰-۵۰٪ از این نوع هموگلوبین، غالباً کشنده است.

متهموگلوبینمی مادرزادی به علت جهش‌هایی در گلوبین بوجود می‌آید که آهن را در وضعیت فرّیک تثبیت می‌کنند [مانند هموگلوبین M ایواتا[4] ($\alpha^{87His \rightarrow Tyr}$)، جدول ۳-۱۲۷] و یا آنزیم‌هایی که متهموگلوبین را به هموگلوبین احیا می‌کنند، دچار اختلال می‌شوند (مانند متهموگلوبین

1- Hb Yakima
2- Hb Kansas
3- pseudoanemia
4- HbM Iwata

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ردوکتاز، NADP دیافُراز[1]). متهموگلوبینمی اکتسابی به علت سمومی رخ می‌دهد که آهن هِم را اکسید می‌کنند بخصوص نیترات و ترکیبات حاوی نیتریت، که مشتمل بر داروهایی است که به طور شایع در بیهوشی و کاردیولوژی کاربرد دارد.

تشخیص و درمان بیماران دارای هموگلوبین‌های ناپایدار، دارای میل ترکیبی بالا و متهموگلوبینمی

در بیماران دچار کم‌خونی همولیتیک غیرایمنی، یرقان، بزرگی طحال یا بیماری زودرس مجاری صفراوی باید به وجود انواع هموگلوبین‌های ناپایدار مشکوک شد. همولیز شدید معمولاً در دوران شیرخواری به صورت یرقان یا کم‌خونی نوزادی تظاهرمی‌کند. موارد خفیف‌تر بیماری ممکن است در دورهٔ بزرگسالی با کم‌خونی یا رتیکولوسیتوز بدون علت واضح، بزرگی کبد و طحال، بیماری زودرس مجاری صفراوی یا زخم‌های اندام تحتانی بروز کنند. به‌علت شیوع بالای جهش‌های خودبخودی، سابقهٔ خانوادگی کم‌خونی ممکن است وجود نداشته باشد. در گسترهٔ خون محیطی غالباً آنیزوسیتوز، سلول‌های فراوان با انکلوزیون‌های منقوط و اشکال نامنظم (یعنی پوئی‌کیلوسیتوز) مشاهده می‌شود.

دو تا از بهترین آزمون‌ها برای تشخیص هموگلوبین‌های ناپایدار، آماده‌سازی نمونه جهت مشاهدهٔ اجسام هاینز و آزمون پایداری در برابر حرارت یا ایزوپروپانول هستند. بسیاری از انواع هموگلوبین ناپایدار به‌وسیلهٔ الکتروفورز قابل‌شناسایی نیستند، بنابراین طبیعی‌بودن نتیجهٔ الکتروفورز تشخیص را رد نمی‌کند. mass spectroscopy یا آنالیز مستقیم ژنی تشخیص را مسجل می‌نماید.

بیماران دچار علائم شدید ممکن است طی ۳ سال اول زندگی به انتقال خون نیاز داشته باشند زیرا برداشتن طحال قبل از سن ۳ سالگی با ایجاد نقص ایمنی شدیدتری همراه است. معمولاً برداشتن طحال بعد از این سن مؤثر است اما گاهی بعضی بیماران ممکن است برای تمام طول عمر خود به انتقال خون نیاز داشته باشند. پس از برداشتن طحال، بیماران ممکن است دچار سنگ صفراوی و زخم‌های اندام تحتانی شرایط افزایش انعقادپذیری و مستعد به سپسیس شوند. از اسپلنکتومی باید جلوگیری کرد یا آن را به تأخیر انداخت مگر چاره‌ای جزء آن نباشد. رسوب هموگلوبین‌های ناپایدار در اثر استرس اکسیدان (مثلاً عفونت و داروهای ضدمالاریا) تشدید می‌شود که باید تا حد امکان از مصرف آن اجتناب کرد.

در بیماران دچار اریتروسیتوز، باید به وجود انواع هموگلوبین‌های با میل ترکیبی بالا برای اتصال به اکسیژن مشکوک شد. بهترین آزمون برای تأیید این تشخیص، اندازه‌گیری P_{50} می‌باشد. هموگلوبین با میل ترکیبی بالا برای اتصال به اکسیژن، باعث جابجایی قابل توجه منحنی اتصال به اکسیژن به سمت چپ می‌شود (یعنی عدد P_{50} کاهش می‌یابد). وضعیت‌هایی مانند کشیدن سیگار یا استنشاق گاز منواکسیدکربن نیز باعث کاهش P_{50} می‌شوند.

بیماران دارای هموگلوبین با میل ترکیبی بالا، غالباً بدون علامت هستند؛ سرخی بدن یا گلگونی صورت ممکن است نشانه‌های گویا باشند. با افزایش هماتوکریت به میزان ۵۵ تا ۶۰ درصد، علائم ناشی از افزایش چسبندگی خون و کاهش جریان خون (سردرد، خواب‌آلودگی، گیجی و غیره) ممکن است ظاهر شوند. این علائم به فصدخون محتاطانه پاسخ می‌دهند. اریتروسیتوز، تلاش مناسب بدن برای جبران نقص در تحویل اکسیژن به بافت‌ها توسط هموگلوبین ناهنجار می‌باشد. فصدخون بیش از حد ممکن است باعث تحریک خونسازی شود یا از طریق خنثی‌کردن این مکانیسم جبرانی، باعث تشدید علائم بیمار گردد. هدف از فصدخون باید بهبود تحویل اکسیژن به بافت‌ها با کاهش چسبندگی خون و افزایش جریان خون باشد (بجای برقراری هماتوکریت طبیعی). کمبود خفیف آهن ممکن است به کنترل این اختلال کمک کند.

در بیماران دچار سیانوز یا هماتوکریت پایین که علیرغم بررسی کامل هیچ علت واضحی یافت نمی‌شود، باید به وجود هموگلوبین‌های با میل ترکیبی پایین مشکوک شد. آزمون P_{50} تشخیص را مسجل می‌سازد. مشاوره و اطمینان‌بخشی به بیمار، روش برخورد انتخابی برای این اختلال می‌باشد.

در بیماران دچار علائم هیپوکسیک که سیانوزه بنظر می‌رسند اما PaO_2 برای اشباع کامل هموگلوبین از اکسیژن کافی است، باید به وجود متهموگلوبین مشکوک شد. سابقهٔ مصرف نیتریت یا سایر مواد اکسیدان ممکن است همیشه وجود نداشته باشد. بعضی موارد تماس با این مواد ممکن است برای بیمار واضح نباشند، سایر موارد ممکن است ناشی از تلاش برای خودکشی باشند. ظاهر کدر خونی که به تازگی از بیمار گرفته شده است، می‌تواند یک سرنخ مهم باشد. آزمون تشخیصی انتخابی، اندازه‌گیری میزان متهموگلوبین

1- NADP diaphorase

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

می‌باشد که معمولاً به صورت اورژانس در دسترس می‌باشد.

متهموگلوبینمی در سطح بیش از ۱۵٪، غالباً باعث بروز علائم ایسکمی مغزی می‌شود. سطوح بیش از ۶۰٪ معمولاً کشنده است. تزریق داخل وریدی متیلن بلو به میزان ۱mg/kg، درمان اورژانس مؤثر می‌باشد. در موارد خفیف‌تر یا پیگیری موارد شدید می‌توان بیمار را با تجویز خوراکی متیلن بلو (۶۰mg سه یا چهار بار در روز) یا اسید آسکوربیک (۳۰۰mg/d تا ۶۰۰) درمان نمود.

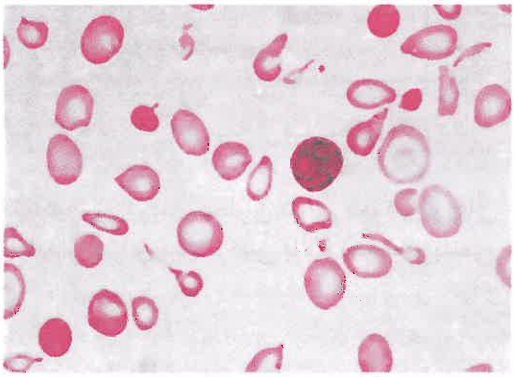
سندرم‌های تالاسمی

سندرم‌های تالاسمی، اختلالات ارثی تولید α یا β گلوبین هستند. کاهش گلوبین، به کاهش تولید ترامرهای هموگلوبین و درنتیجه، هیپوکرومی و میکروسیتوز منجر می‌شود. به علت تداوم تولید گلوبین‌های سالم با سرعت طبیعی، تجمع نامتعادل زیرواحدهای α و β رخ می‌دهد. تجمع نامتعادل زنجیره‌ها مشخص‌کننده فنوتیپ بالینی می‌باشد. شدت علائم بالینی به میزان زیادی متنوع بوده، به میزان تولید زنجیرهٔ دچار اختلال، تغییر تولید سایر زنجیره‌های گلوبین و توارث همزمان سایر آلل‌های گلوبین ناهنجار بستگی دارد.

تظاهرات بالینی سندرم‌های بتا ـ تالاسمی

جهش‌های ایجادکننده تالاسمی ممکن است هر مرحله‌ای را در مسیر بیان ژن گلوبین درگیر کنند: نسخه‌برداری، عمل‌آوری mRNA پیش‌ساز، ترجمه و متابولیسم زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی β-گلوبین پس از ترجمه. شایع‌ترین شکل‌ها از جهش‌هایی منشأ می‌گیرند که باعث مختل شدن اتصال پیش‌سازهای mRNA یا توقف زودهنگام ترجمهٔ mRNA می‌شوند.

ویژگی تمام انواع β- تالاسمی، هیپوکرومی و میکروسیتوز است که به علت کاهش مقادیر ترامرهای هموگلوبین روی می‌دهد (شکل ۵-۱۲۷). در هتروزیگوت‌ها (صفت β-تالاسمی) تنها ناهنجاری مشاهده شده همین است و کم‌خونی حاصله خفیف می‌باشد. در وضعیت هموزیگوت که بسیار شدیدتر است، تولید نامتعادل زنجیره‌های α و βگلوبین باعث تجمع زنجیره‌های جفت نشدهٔ α می‌شود که شدیداً نامحلول می‌باشند و اجسام انکلوزیونی سمّی تشکیل می‌دهند که اریتروبلاست‌های در حال تکامل در مغز استخوان را می‌کشند. تعداد کمی از پرواریتروبلاست‌هایی که



شکل ۵-۱۲۷. β- تالاسمی بینابینی. گویچه‌های قرمز میکروسیتیک و هیپوکروم مشاهده می‌شوند که مشابه گویچه‌های قرمز در وضعیت کم‌خونی فقر آهن شدید هستند. تعداد زیادی گویچه‌های قرمز بیضوی و قطره اشکی نیز دیده می‌شوند.

تکامل خود را آغاز کرده‌اند، باقی می‌مانند. گویچه‌های قرمزِ اندکِ باقیمانده، دارای اجسام انکلوزیونی هستند که در طحال شناسائی می‌شوند و این امر باعث کاهش طول عمر گویچه‌های قرمز و کم‌خونی همولیتیک شدید می‌شود. کم‌خونی شدید باعث تحریک رهاسازی اریتروپویتین و هیپرپلازی جبرانی ردهٔ اریتروئید می‌شود اما پاسخ مغز استخوان به علت خونسازی غیرمؤثر دچار اختلال شده و کم‌خونی ادامه می‌یابد. هیپرپلازی اریتروئید ممکن است به صورت انبوه رخ داده، بافت‌های خونساز خارج مغز استخوان در کبد و طحال به وجود آیند.

گسترش شدید مغز استخوان، رشد و نمو فرد را دچار اختلال می‌سازد. صورت کودکان مبتلا به این اختلالات به علت هیپرپلازی مغز استخوان فک فوقانی و برجستگی استخوان پیشانی، ظاهری همانند «موش خرما» می‌یابد. در این اختلالات، به علت تهاجم سلول‌های اریتروئید به قشر استخوان‌ها و تأخیر رشد شدید، نازکی و شکستگی پاتولوژیک استخوان‌های دراز و مهره‌ها مشاهده می‌شود. بروز کم‌خونی همولیتیک باعث بزرگی کبد و طحال، ایجاد زخمهایی بر روی اندام تحتانی، ایجاد سنگهای صفراوی و ابتلا به نارسایی احتقانی قلب با برون ده بالا می‌شود. استفاده از منابع انرژی بدن برای حمایت از خونسازی به ضعف شدید، حساسیت نسبت به عفونت، اختلال عملکرد اندوکرین و در موارد شدید، مرگ در دههٔ اول زندگی منجر می‌شود.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

انتقال خون به‌طور درازمدت باعث بهبود انتقال اکسیژن به بافت‌ها، سرکوب خونسازی غیرمؤثر بیش از حد و طولانی‌شدن زندگی می‌شود اما عوارض جانبی غیرقابل اجتناب این شیوهٔ درمانی (بخصوص افزایش بار آهن بدن) معمولاً تا سن ۳۰ سالگی باعث مرگ می‌شود.

شدت علائم این سندرم به شدت متغیر است. برخی از عوامل تعدیل‌کننده، بار انکلوزیون‌های α-گلوبین جفت‌نشده را کاهش می‌دهند. آلل‌های همراه با نقص تولیدی خفیف‌تر و توارث همزمان صفت α- تالاسمی، از طریق کاهش تجمع زنجیرهٔ α-گلوبین، شدت بالینی اختلال را کاهش می‌دهند. HbF در مقادیر متفاوت در سندرم‌های β- تالاسمی وجود دارد. زنجیره‌های ژن γ-گلوبین ممکن است جایگزین زنجیره‌های β شده، هموگلوبین بیشتری تولید کرده و از بار انکلیوزیون‌های α-گلوبین بکاهند. اصطلاحات β- تالاسمی ماژور و β- تالاسمی بینابینی، ناهمگنی بالینی این اختلالات را منعکس می‌سازند. برای ادامهٔ حیات بیماران مبتلا به β-تالاسمی ماژور، انتقال خون ضروری است. بیماران مبتلا به β- تالاسمی بینابینی تا حدودی فنوتیپ خفیف‌تری دارند و قادرند بدون انتقال خون زنده بمانند. اصطلاحات β-تالاسمی مینور و صفت β- تالاسمی[1]، افراد هتروزیگوت بدون علامت دارای ژن β- تالاسمی را مشخص می‌کنند.

سندرم‌های تالاسمی

چهار حالتِ کلاسیک سندرم‌های α- تالاسمی که در آسیایی‌ها شایع‌تر هستند عبارت‌اند از: صفت α- تالاسمی -۲ که یکی از ۴ جایگاه ژنی α-گلوبین حذف شده است؛ صفت α- تالاسمی -۱، با حذف دو جایگاه ژنی؛ بیماری HbH، با حذف سه جایگاه ژنی؛ هیدروپس جنینی[2] با هموگلوبین بارتز[3]، با حذف هر چهار جایگاه ژنی (جدول ۴-۱۲۷). انواع غیر حذفی α- تالاسمی نیز وجود دارند.

صفت α- تالاسمی -۲، یک وضعیت ناقل خاموش و بدون علامت است. صفت α- تالاسمی -۱ مشابه β-تالاسمی مینور می‌باشد. فرزندان هتروزیگوت دوگانه برای α- تالاسمی -۲ و α- تالاسمی -۱، فنوتیپی شدیدتر را بروز می‌دهند که بیماری *HbH* نامیده می‌شود. در بیماران آسیایی و حوزهٔ مدیترانه، موارد هتروزیگوت که شامل حذف دو ژن از یک کروموزوم هستند (حذف *cis*) و موارد هوموزیگوت α-تالاسمی -۲ (حذف *trans*)، شایع می‌باشند که هر دو حالت موجب هیپوکرومی و میکروسیتوز بدون علامت می‌شوند.

در بیماری *HbH*، تولید HbA تنها ۲۵ تا ۳۰ درصد مقدار طبیعی است و مقداری زنجیره‌های γ جفت نشده (Hb بارتز؛ تترامرهای زنجیرهٔ γ) در بدن جنین تجمع می‌یابند. در بالغین، زنجیره‌های تجمع‌یافته و جفت نشدهٔ β به قدر کافی محلول هستند که تترامرهای β_4 را به‌وجود آورند (که HbH نامیده می‌شوند). HbH باعث به‌وجودآمدن تعداد اندکی انکلوزیون در اریتروبلاست‌ها می‌شود که در گویچه‌های قرمز در گردش رسوب می‌کند. بیماران دارای HbH، دچار تالاسمی بینابینی[4] هستند که با کم‌خونی همولیتیک نسبتاً شدید و به میزان کمتری خونسازی غیرمؤثر مشخص می‌شود. بقای بیماران تا اواسط بزرگسالی، بدون انتقال خون، معمول می‌باشد.

وضعیت هوموزیگوت α- تالاسمی -۱ به صورت حذف *cis* (هیدروپس جنینی)، باعث توقف کامل تولید α- گلوبین می‌شود. پس از مرحلهٔ رویانی، هیچ هموگلوبینی که دارای کاربرد فیزیولوژیک باشد تولید نمی‌شود. زنجیره‌های γ-گلوبین اضافی، تترامرهایی به نام هموگلوبین بارتز (γ_4) را بوجود می‌آورند که میل ترکیبی بسیار بالایی برای اتصال به اکسیژن دارد. این هموگلوبین تقریباً هیچ اکسیژنی را به بافت‌های جنینی منتقل نمی‌کند و باعث خفگی بافتی[5]، ادم (هیدروپس جنینی)، نارسایی احتقانی قلب و مرگ جنین در داخل رحم می‌شود. صفت α- تالاسمی -۲ در میان سیاهپوستان شایع می‌باشد (۲۰-۱۵٪). بااین‌حال، α-تالاسمی -۱ به شکل حذف *cis*، تقریباً هیچگاه مشاهده نمی‌شود. بنابراین، α- تالاسمی -۲ و شکل *trans* از α-تالاسمی -۱ بسیار شایع هستند اما بیماری HbH و هیدروپس جنینی نادر هستند.

از مدتی قبل مشخص شده است که بعضی بیماران مبتلا به میلودیسپلازی یا اریترولوسمی، گویچه‌های قرمز حاوی HbH تولید می‌کنند. این پدیده ناشی از وقوع جهش‌هایی در مسیر ATRX باشد که بر LCR مربوط به مجموعه ژنی α-گلوبین تأثیر می‌گذارند.

تشخیص و درمان تالاسمی‌ها

تشخیص β- تالاسمی ماژور در کودکی براساس وجود کم‌خونی شدید همراه با نشانه‌های مشخص خونسازی

1- β-thalassemia trait
2- hydrops fetalis
3- Bart's Hb
4- thalassemia intermedia
5- tissue asphyxia

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۴-۱۲۷ انواع سندرم‌های تالاسمی آلفا

وضعیت	درصد HbA	درصد HbH (β^4)	میزان هموگلوبین g/L (g/dL)	MCV, fL
طبیعی	۹۷	صفر	۱۵۰ (۱۵)	۹۰
تالاسمی خاموش: $\alpha/\alpha\alpha$ -	۹۸-۱۰۰	صفر	۱۵۰ (۱۵)	۹۰
صفت تالاسمی: هموزیگوت ($-\alpha/-\alpha$) α-thal-2[a] یا هتروزیگوت ($-/\alpha\alpha$) α-thal-1[a]	۸۵-۹۵	به ندرت انکلوزیونهای موجود در گویچه‌های قرمز	۱۲۰-۱۳۰ (۱۲-۱۳)	۷۰-۸۰
بیماری هموگلوبین H: هتروزیگوت α-thal-2/ α-thal-1 ($-/-\alpha$)	۷۰-۹۵	۵-۳۰	۶۰-۱۰۰ (۶-۱۰)	۶۰-۷۰
هیدروپس جنینی: هوموزیگوت α-thal-1 ($-/-$)	صفر	[b]۵-۱۰	مرگ در دوران جنینی یا هنگام تولد	

a. هنگامی که هر دو آلل α بر یک‌کروموزوم حذف شده‌اند، ژن حاصله را α-thal-1 می‌نامند؛ هنگامی که تنها یک آلل α بر روی یک‌کروموزوم حذف می‌شود، ژن حاصله، α-thal-2 نامیده می‌شود.

b. ۹۰ تا ۹۵ درصد از هموگلوبین را، هموگلوبین بارتز (تترامرهای زنجیرهٔ γ) تشکیل می‌دهد.

غیرمؤثر گسترده مانند بزرگی کبد و طحال، میکروسیتوز شدید، گسترهٔ خون محیطی خاص (شکل ۵-۱۲۷) و افزایش میزان HbF، HbA_2 یا هر دو آنها به راحتی مسجل می‌شود. بسیاری از بیماران برای حفظ هماتوکریت حداقل در حد ۳۰-۲۷٪ (برای سرکوب‌کردن خونسازی) به درمان درازمدت به وسیله انتقال خون شدید نیاز دارند. درصورتی که نیاز به انتقال خون سالیانه تا بیش از ۵۰ درصد افزایش یابد (حجم گویچه‌های قرمز برحسب کیلوگرم وزن بدن در سال)، برداشتن طحال ضرورت پیدا می‌کند. مصرف مکمل‌های اسید فولیک ممکن است مفید باشد. واکسیناسیون با واکسن پنوموکوک در صورت پیش‌بینی برداشتن طحال در آینده عاقلانه است؛ همچنین پایش دقیق بیمار از نظر عفونت، زخمهای پا و بیماری مجاری صفراوی نیز باید انجام شود. بسیاری از بیماران به دلیل افزایش بار آهن بدن، دچار کمبودهای اندوکرین می‌شوند. بررسی زودهنگام اندوکرین از نظر عدم تحمل گلوکز، اختلال عملکرد تیروئید و شروع تأخیری بلوغ یا ویژگی‌های ثانویهٔ جنسی موردنیاز می‌باشد.

بیماران مبتلا به β- تالاسمی بینابینی، نشانه‌هایی مشابه را بروز می‌دهند اما قادراند بدون انتقال خون شدید و درازمدت، به حیات خود ادامه دهند. درمان این بیماران دشوار می‌باشد، زیرا تعدادی از عوامل از جمله عفونت، آغاز بلوغ، بروز بزرگی و پرکاری طحال می‌توانند کم‌خونی را تشدید کنند. در نهایت، بعضی بیماران ممکن است از برداشتن طحال سود ببرند. گسترش مجموعهٔ مرتبط با گویچه‌های سرخ[1]، حتی در غیاب انتقال خون، می‌تواند باعث افزایش جذب آهن موجود در رژیم غذایی و بروز هموسیدروز شود. برخی بیماران وابسته به تزریق خون می‌شوند.

β- تالاسمی مینور (یعنی صفت تالاسمی) معمولاً به صورت میکروسیتوز و هیپوکرومی شدید، همراه با سلول‌های هدف و کم‌خونی جزئی یا خفیف تظاهر می‌کند. حجم متوسط گویچه‌های قرمز به ندرت از ۷۵fL بیشتر بوده، هماتوکریت به ندرت از ۳۳-۳۰٪ کمتر می‌باشد. در الکتروفورز هموگلوبین به‌طور کلاسیک، افزایش HbA_2 (۷/۵-۳/۵٪) مشاهده می‌شود اما در بعضی از انواع آن، سطح طبیعی HbA_2 و/ یا سطح بالای HbF دیده می‌شود. مشاورهٔ ژنتیکی و آموزش بیمار ضروری می‌باشد. بیماران مبتلا به صفت β- تالاسمی باید آگاه باشند که نتیجهٔ آزمایش خون آنها مشابه موارد کمبود آهن است و ممکن است باعث اشتباه تشخیصی شود. این بیماران باید از مصرف تجربی آهن خودداری کنند اما باید آگاه باشند که ممکن است مانند سایر افراد، طی حاملگی یا به علت خونریزی مزمن دچار کمبود آهن نیازمند درمان شوند.

بیماران مبتلا به صفت α- تالاسمی ممکن است هیپوکرومی و میکروسیتوز خفیف، معمولاً بدون کم‌خونی

1- erythron

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

داشته باشند. سطح HbA_2 و HbF طبیعی است. افراد مبتلا معمولاً تنها به مشاورهٔ ژنتیکی نیاز دارند. بیماری HbH مشابه β- تالاسمی بینابینی است، با این تفاوت که مولکول HbH مانند نوعی هموگلوبین نسبتاً ناپایدار رفتار می‌کند. بیماران مبتلا به بیماری HbH درصورتی که دچار کم‌خونی شدید شوند یا نیاز به انتقال خون در آنها افزایش یابد، باید تحت عمل جراحی برداشتن طحال قرار گیرند. از مصرف داروهای اکسیداتیو در این بیماران باید خودداری شود. در بیماران با علائم شدیدتر، ممکن است افزایش میزان آهن بدن رخ دهد که به مرگ منجر می‌شود.

پیشگیری

امکان تشخیص پیش از تولد سندرم‌های تالاسمی اکنون به‌طور گسترده در دسترس می‌باشد. تشخیص DNA معیوب بر اساس تقویت ژنی DNA جنینی به روش PCR انجام می‌شود. DNA جنینی از طریق آمنیوسنتز یا بیوپسی از پرزهای کوریونیک بدست می‌آید و نشانگرهای الیگونوکلئوتید که مختص آلل هستند، با آن هیبرید تشکیل می‌دهند.

انواع ساختمانی تالاسمی‌ها

ویژگی انواع ساختمانی تالاسمی‌ها، اختلال در تولید و ناهنجاری در ساختمان مولکول‌ها می‌باشد.

هموگلوبین لپور (Hb Lepore)

هموگلوبین لپور $[\alpha_2(\delta\beta)_2]$ به علت وقوع تبادل متقاطع[1] و نوترکیبی نامتعادل ایجاد می‌شود. در این روند، ابتدای ژن δ به انتهای ژن β متصل می‌شود که در نزدیکی آن قرار دارد. به طور شایع در حوزه مدیترانه دیده می‌شود. کروموزوم حاصله، فقط حاوی ژن $\delta\beta$ ملحق‌شده می‌باشد. گلوبین لپور $(\delta\beta)$ به میزان اندک تولید می‌شود زیرا تحت کنترل قسمت پیشبرندهٔ δ- گلوبین می‌باشد که یک ژن ضعیف است. آلل‌های هموگلوبین لپور دارای فنوتیپی شبیه β- تالاسمی هستند، و فقط از این لحاظ تفاوت دارند که در بدن این افراد، ۲ تا ۲۰ درصد نیز هموگلوبین لپور وجود دارد. هتروزیگوت‌های مرکب هموگلوبین لپور و یک β- تالاسمی کلاسیک نیز ممکن است دچار علائم شدید تالاسمی شوند.

هموگلوبین E

HbE (یعنی $\alpha_2\beta_2^{26Glu \rightarrow Lys}$) در کامبوج، تایلند و ویتنام بشدت شایع است. این ژن به علت مهاجرت آسیایی تباران به ایالات متحده، در این کشور نیز بسیار شایع شده است؛ بخصوص در کالیفرنیا که HbE، شایعترین نوع هموگلوبین غیرطبیعی شناخته شده می‌باشد. HbE ناپایداری خفیفی دارد اما این امر، بر طول عمر گویچه‌های قرمز اثر قابل‌ملاحظه‌ای نمی‌گذارد. هتروزیگوت‌های این ژن، مشابه افراد دچار صفت β- تالاسمی خفیف هستند. افراد هوموزیگوت دارای ناهنجاری‌های شدیدتری هستند اما بدون علامت می‌باشند. هتروزیگوت‌های مرکب HbE و یک ژن β- تالاسمی ممکن است علائم β- تالاسمی بینابینی یا ماژور را برحسب شدت نقص ژن تالاسمی، بروز دهند.

آلل β^E تنها دچار تغییر یک باز منفرد در کدون ۲۶ شده که منجر به جایگزینی یک اسیدآمینه گردیده است. بااین‌حال، این جهش باعث فعال‌شدن یک محل پیرایش[2] نهفتهٔ RNA می‌شود که نوعی mRNA گلوبین با ساختمان ناهنجار را تولید می‌کند که از حدود ۵۰٪ از مولکول‌های پیش mRNA- آغازین ترجمه نمی‌شود. ۴۰ تا ۵۰ درصد باقیمانده که به‌طور طبیعی پیرایش شده‌اند، نوعی mRNA دارای عملکرد تولید می‌کنند که گلوبین β^E از ترجمهٔ آن تولید می‌شود زیرا mRNA بالغ، حاوی باز تغییریافته‌ای است که به علت تغییر کدون ۲۶ حاصل آمده است.

مشاورهٔ ژنتیکی افراد در معرض خطر از لحاظ HbE باید به جای وضعیت هوموزیگوت HbE، بر واکنش متقابل HbE با β- تالاسمی متمرکز باشد زیرا وضعیت هوموزیگوت HbE، با میکروسیتوز و هیپوکرومی خفیف بدون علامت همراه بوده و میزان هموگلوبین به ندرت از (۱۰g/dL) ۱۰۰g/L کمتر می‌شود.

بقای ارثی هموگلوبین جنینی (HPFH)

HPFH، تداوم تولید HbF به میزان زیاد در دوران پس از تولد می‌باشد. حتی هنگامی که تمام هموگلوبین تولید شده از نوع HbF می‌باشد، هیچ اثر زیانباری مشاهده نمی‌شود. این بیماران نادر به گونه‌ای قابل قبول نشان داده‌اند که جلوگیری یا برگشت روند تبدیل هموگلوبین جنینی به هموگلوبین

1- crossing over 2- splice

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بزرگسالی، درمانی مؤثر برای کم‌خونی سلول داسی‌شکل و β-تالاسمی می‌باشد.

اختلالات اکتسابی هموگلوبین

مهم‌ترین هموگلوبینوپاتی‌های اکتسابی عبارت‌اند از: مسمومیت با منواکسیدکربن و متهموگلوبینمی (به مطالب قبلی مراجعه کنید). میل ترکیبی منواکسیدکربن برای اتصال به هموگلوبین، بیشتر از اکسیژن بوده و قادر است جایگزین اکسیژن گردد و تحویل O_2 به بافت‌ها را کاهش دهد. بالا بودن میزان کربوکسی‌هموگلوبین تا ۱۵-۱۰٪ به‌طور مزمن (چنانکه در سیگاری‌ها رخ می‌دهد)، می‌تواند به پلی‌سیتمی ثانویه منجر شود. کربوکسی هموگلوبین به رنگ قرمز آلبالویی است و به همین دلیل، سیانوز ایجاد شده را به علت اندک بودن انتقال اکسیژن به بافت‌ها، مخفی می‌کند.

ناهنجاری‌های تولید هموگلوبین در دیسکرازی‌های خونی توصیف شده‌اند. در بعضی از بیماران مبتلا به اختلالات میلودیسپلاستیک، اریترولوسمیک یا میلوپرولیفراتیو، افزایش HbF یا شکلی خفیف از بیماری HbH نیز ممکن است مشاهده شود. این ناهنجاری‌ها آنچنان شدید نیستند که سیر بیماری زمینه‌ای را تغییر دهند.

درمان | هموسیدروز ناشی از انتقال خون

تزریق خون به‌طور درازمدت ممکن است به بروز عفونت‌های منتقل‌شونده از راه خون، آلوایمونیزاسیون، واکنش‌های تب‌زا و افزایش کشندهٔ میزان آهن بدن منجر شود (فصل ۱۳۸e). یک واحد گویچهٔ قرمز متراکم، حاوی ۳۰۰-۲۵۰ mg آهن (1mg/mL) می‌باشد. بنابراین آهن جذب شده از تزریق دو واحد گویچهٔ قرمز متراکم با میزان جذب آهن طی ۱ تا ۲ سال برابر است. به دلیل عدم وجود مکانیسمی برای دفع آهن اضافی از بدن، در افرادی که به صورت طولانی‌مدت خون دریافت می‌کنند، آهن در بدن تجمع می‌یابد. گسترش ردهٔ اریتروئید باعث تسریع افزایش میزان آهن بدن می‌شود زیرا تسریع خونسازی، به افزایش جذب آهن از رژیم غذایی منجر می‌گردد. در وضعیت افزایش بار آهن بدن نباید ویتامین C تجویز شود زیرا از طریق واکنش با آهن اضافی، ریشه‌های آزاد تولید می‌کند.

بیمارانی که بیش از ۱۰۰ واحد گویچه قرمز متراکم دریافت می‌کنند، معمولاً دچار هموسیدروز می‌شوند. در این بیماران سطح فریتین افزایش می‌یابد و متعاقب آن، اختلال زودرس عملکرد اندوکرین (عدم تحمل گلوکز، بلوغ دیررس)، سیروز و کاردیومیوپاتی روی می‌دهد. در بیوپسی کبد، تجمع آهن در سلول‌های پارانشیم کبد و سلول‌های رتیکولواندوتلیال مشاهده می‌شود. روش‌های جدیدتر سنجش مقدار آهن کبد، مانند استفاده از وسیلهٔ ابر رسانای با تداخل ذره‌ای[1] (SQUID) دقیق هستند اما به‌طور گسترده در دسترس نمی‌باشند. سمیت قلبی این عارضه غالباً تدریجی است. بروز زودرس پریکاردیت، با دیس‌ریتمی و نارسایی قلبی همراه است. بروز نارسایی قلبی، یک نشانهٔ ناگوار محسوب می‌شود که غالباً طی یکسال به مرگ منجر می‌شود (فصل ۴۲۸).

تصمیم به شروع تزریق خون به صورت طولانی‌مدت باید با تجویز عوامل آهن‌گیر[2] همراه باشد. دفروکسامین[3] (Desferal) برای استفادهٔ تزریقی می‌باشد. کینتیک اتصال این عامل به آهن، انفوزیون آهسته و طولانی‌مدت آن را از طریق پمپ ضروری می‌سازد. حضور دائمی این دارو در بدن، عملکرد آن را (chelating) بهبود می‌بخشد و بافت‌ها را در برابر رهاسازی گاه‌به‌گاه سمی‌ترین نوع آهن ـ آهن با وزن مولکولی پایین ـ محافظت می‌نماید که ممکن است توسط پروتئین‌های محافظتی محصور نشوند.

دفروکسامین تقریباً غیرسمی است. گاهی با مصرف این دارو، کاتاراکت، ناشنوایی و واکنش‌های موضعی پوستی، از قبیل کهیر رخ می‌دهد. واکنش‌های پوستی را معمولاً می‌توان با تجویز آنتی‌هیستامین‌ها درمان نمود. تعادل منفی آهن، حتی در موارد انتقال خون شدید، ممکن است پدید آید اما این امر به تنهایی، از بروز بیماری و مرگ و میر در بیمارانی که به‌طور درازمدت خون دریافت می‌کنند، جلوگیری نمی‌کند. آسیب غیرقابل‌برگشت اعضا در سطوح نسبتاً اندک افزایش میزان آهن بدن روی می‌دهد؛ حتی اگر علائم اختلال عملکرد آنها تا چندین سال ظاهر نشوند. برای دستیابی به افزایش قابل‌توجه بقای بیمار، بایستی تجویز داروی آهن‌گیر در بیماران مبتلا به β-تالاسمی ماژور، قبل از سن ۵ تا ۸ سالگی آغاز شود.

دفراسیروکس[4] یک آهن‌گیر خوراکی می‌باشد. دوز

1- superconducting quantum-interference device
2- iron-chelating agent
3- desferoxamine
4- deferasirox

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

واحد روزانه ۲۰ یا ۳۰ میلی‌گرمی از این دارو، در بیماران بزرگسال و کودکی که انتقال خون طولانی مدت دریافت کرده بودند، کاهش قابل مقایسه‌ای با دفروکسامین در غلظت آهن کبد پدید آورد. دفراسیروکس مقداری افزایش آنزیم‌های کبدی و افزایش خفیف ولی پایدار در کراتی‌نین سرم ایجاد می‌کند که پیامدهای واضح بالینی نداشته است. سایر عوارض سمّی آن مشابه دفروکسامین می‌باشد. الگوی سمّیت این دارو قابل‌قبول است، هر چند تأثیرات طولانی مدت نیاز به بررسی دارند.

روش‌های درمانی آزمایشی

پیوند مغز استخوان، ژن‌درمانی و دستکاری HbF

با انجام پیوند مغز استخوان، سلول‌های بنیادی که قادرانـد هموگلوبین طبیعی را تولید کنند، به فرد منتقل می‌شوند؛ این روش در تعداد زیادی از بیماران مبتلا به β- تالاسمی و تعداد کمتری از بیماران مبتلا به کم‌خونی سلول داسی‌شکل انجام شده است. در ابتدای سیر بیماری، قبل از وقوع آسیب اندام انتهایی، پیوند مغز استخوان باعث درمان قطعی ۸۰ تا ۹۰ درصد از بیماران می‌شود. در مراکزی که در امر پیوند تجربه زیادی دارند، مرگ‌ومیر مرتبط با درمان، کمتر از ۱۰٪ می‌باشد. به علت اینکه امکان بقای بیمار تا سنین بزرگسالی از طریق انجام درمان سنتی وجود دارد، تصمیم برای انجام پیوند بهتر است پس از مشورت با مراکز تخصصی اتخاذ گردد.

ژن‌درمانی در بیماری سلول داسی و تالاسمی یک هدف خارج از دسترس است اما پیشرفت‌های تجربی، انتظارات را بالاتر برده است.

برقراری دوبارهٔ تولید هموگلوبین جنینی در مقادیر زیاد، بایستی علائم β- تالاسمی را بهبود بخشد. عوامل سیتوتوکسیک مانند هیدروکسی اوره و سیتارابین، احتمالاً از طریق تحریک تکثیر سلول‌های پیش‌ساز اولیهٔ تولیدکننده HbF (یعنی سلول‌های پیش‌ساز F)، تولید HbF را در مقادیر زیاد تحریک می‌کنند. متأسفانه این رژیم در β- تالاسمی مؤثر نبوده است. بوتیرات‌ها تولید HbF را تنها به‌طور موقتی، تحریک می‌کنند. مشخص شده است که تجویز ضربانی یا متناوب این دارو، در اکثر بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی‌شکل، موجب تحریک تولید HbF به صورت مداوم می‌شود. اینکه بوتیرات‌ها در بیماران مبتلا به β- تالاسمی نیز چنین اثری می‌توانند داشته باشد، هنوز مشخص نشده است.

بحران آپلاستیک و هیپوپلاستیک در بیماران مبتلا به اختلالات هموگلوبین

بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیتیک گاهی طی یک بیماری حاد یا بلافاصله پس از آن، دچار کاهشی هشداردهنده در میزان هماتوکریت می‌شوند. سرکوب عملکرد مغز استخوان تقریباً در همهٔ افراد، طی دورهٔ بیماری‌های التهابی حاد و مزمن رخ می‌دهد. در بیماران مبتلا به کاهش طول عمر گویچه‌های قرمز، سرکوب عملکرد مغز استخوان می‌تواند باعث بروز کم‌خونی چشمگیرتری شود. این بحران‌های هیپوپلاستیک معمولاً موقتی بوده، و بدون نیاز به مداخله، خودشان تصحیح می‌شوند.

بحران آپلاستیک به معنای توقف کامل فعالیت خونسازی در بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیتیک مزمن می‌باشد. این وضعیت با کاهش سریع هماتوکریت همراه است. حملات این وضعیت معمولاً خودبخود محدود می‌شوند. بحران‌های آپلاستیک، به علت عفونت با گونهٔ خاصی از پاروویروس‌ها (B19A) رخ می‌دهند. در کودکانی که به عفونت با این ویروس دچار شده‌اند، معمولاً ایمنی پایدار ایجاد می‌شود. بحران‌های آپلاستیک غالباً عود نمی‌کنند و به ندرت در بالغین مشاهده می‌شوند. درمان این بیماران به پایش دقیق میزان هماتوکریت و تعداد رتیکولوسیت‌ها نیاز دارد. درمان با انتقال خون در صورتی توصیه می‌شود که کم‌خونی علامتدار شود. اکثر بحران‌های آپلاستیک طی ۱ تا ۲ هفته خودبخود بهبود می‌یابند.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

۱۲۸ کم‌خونی مگالوبلاستیک

A. Victor Hoffbrand

کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک گروهی از بیماری‌ها هستند که در آنها گلبول‌های قرمز در حال تکامل در مغز استخوان نماهای ریخت‌شناختی[1] متمایزی نشان می‌دهند. مغز استخوان معمولاً پرسلول است و کم‌خونی براساس اریتروپوئز غیرمؤثر اتفاق می‌افتد. علت، معمولاً کمبود کوبالامین (ویتامین B_{12}) یا فولات است. اما کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌تواند به علت ناهنجاری‌های ژنتیکی یا اکتسابی در متابولیسم این ویتامین‌ها یا نقایص ساخت DNA، که ارتباطی به کوبالامین یا فولات ندارد، بوجود آید (جدول ۱-۱۲۸). نخست، جذب و متابولیسم کوبالامین و فولات شرح داده می‌شود و سپس، اساس زیست شیمی، مشخصات بالینی و آزمایشگاهی، علل و درمان کم‌خونی مگالوبلاستیک مطرح خواهد شد.

کوبالامین

کوبالامین (ویتامین B_{12}) اشکال شیمیایی مختلفی دارد. همهٔ آنها یک اتم کبالت در مرکز حلقهٔ کورین[2] دارند. در طبیعت، این ویتامین عمدتاً به شکل ۲- دِاکسی آدنوزیل[3] (ado) است که درون میتوکندری قرار داشته و کوفاکتور آنزیم متیل مالونیل کوآ موتاز می‌باشد. متیل کوبالامین، یک کوبالامین طبیعی عمدهٔ دیگر، شکل موجود در پلاسمای انسان و سیتوپلاسم سلول است. این شکل از کوبالامین، کوفاکتور متیونین سنتاز می‌باشد. همچنین مقادیر جزیی هیدروکسوکوبالامین وجود دارد که در اثر تبدیل سریع متیل - و آدوکوبالامین، با قرار گرفتن در معرض نور، تشکیل می‌شود.

منابع غذایی و مقادیر مورد نیاز

کوبالامین فقط توسط میکروارگانیسم‌ها[4] ساخته می‌شود. نشخوارکنندگان، کوبالامین را از پیشین روده[5] بدست می‌آورند، اما تنها منبع برای انسان‌ها، غذا با منشأ حیوانی، مثل گوشت، ماهی، و محصولات لبنی می‌باشد. سبزیجات، میوه‌ها و سایر غذاها با منشاء غیرحیوانی عاری از کوبالامین هستند مگر توسط باکتری‌ها آلوده شده باشند. یک رژیم غذایی عادی غربی روزانه بین ۵ تا ۳۰ میکروگرم کوبالامین دارد. بالغین روزانه بین ۱ تا ۳ میکروگرم (تقریباً ۰/۱٪ ذخایر بدن) کوبالامین، عمدتاً از ادرار و مدفوع، دفع می‌کنند. چون بدن قادر به تخریب کوبالامین نیست، نیاز روزانه به آن هم حدود ۳-۱ میکروگرم است. ذخایر بدن در حدود ۳-۲ میلی‌گرم می‌باشد و اگر دریافت ویتامین به‌طور کامل قطع شود، برای ۴-۳ سال کافی خواهد بود.

جدول ۱-۱۲۸ علل کم‌خونی مگالوبلاستیک

کمبود کوبالامین یا ناهنجاری‌های متابولیسم کوبالامین (جدول‌های ۳-۱۲۸، ۴-۱۲۸ را ملاحظه کنید)

کمبود فولات یا ناهنجاری‌های متابولیسم فولات (جدول ۵-۱۲۸ را ملاحظه کنید)

درمان با داروهای ضد فولات (مثل متوترکسات)

مستقل از کمبود فولات یا کوبالامین و مقاوم به درمان با فولات و کوبالامین:

برخی موارد لوسمی میلوئید حاد، میلودیسپلازی

درمان با داروهای تداخل کننده با ساخت DNA [برای مثال سیتوزین آرابینوزاید، هیدروکسی اوره، ۶- مرکاپتوپورین آزیدوتیمیدین (AZT)]

اروتیک اسیدوری (به یوریدین پاسخ می‌دهد) (orotic aciduria) قابل درمان با تیامین

جذب

دو سازوکار[6] برای جذب کوبالامین وجود دارد. یکی بصورت غیرفعال است که به‌طور مساوی از مخاط دهان، دوازدهه و ایلئوم رخ می‌دهد. این روش، سریع ولی بسیار ناکارآمد است و کمتر از ۱٪ از یک دوز خوراکی به این روش جذب می‌شود. سازوکار فیزیولوژیک عادی، جذب فعال است. این عمل در ایلئوم صورت می‌گیرد و برای جذب دوزهای خوراکی اندک (چند میکروگرم) کوبالامین مؤثر است و با واسطهٔ فاکتور داخلی معده (IF) انجام می‌گیرد. کوبالامین موجود در غذا توسط آنزیم‌های معده، دوازدهه و ژژنوم از مجموعه‌های پروتئینی آزاد، و به سرعت با یک گلیکوپروتئین بزاقی ترکیب می‌شود. این گلیکوپروتئین از خانوادهٔ پروتئین‌های

1- morphologic
2- corrin ring
3- 2-deoxyadenosyl (ado)
4- microorganisms
5- foregut
6- mechanism

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

متصل شونده به کوبالامین است که هاپتوکورین‌ها[1] (HCs) نامیده می‌شوند. در رودهٔ باریک، هاپتوکورین توسط تریپسین پانکراس تجزیه شده و کوبالامین به IF انتقال می‌یابد.

IF (که ژن آن در کروموزوم 11q13 است) در سلول‌های جداری فوندوس و جسم معده تولید شده و به موازات اسید هیدروکلریک ترشح می‌شود. به طور معمول IF در مقادیر مازادوجود دارد. مجموعهٔ IF-کوبالامین وارد ایلئوم می‌شود که در آنجا IF به یک گیرندهٔ خاص (کوبیلین[2]) روی غشای ریزپرز[3] سلول روده متصل می‌گردد. کوبیلین در کیسهٔ زرده و اپی‌تلیوم توبول پروگزیمال کلیه نیز وجود دارد. ظاهراً کوبیلین[4] به وسیلهٔ آمنیونلس[5] (AMN) جابجا می‌شود. AMN یک پروتئین گیرندهٔ اندوسیتوزی است که ردگیری و اندوسیتوز کوبیلین همراه با لیگاند آن، یعنی مجموعهٔ IF-کوبالامین، را هدایت می‌کند. کمپلکس کوبالامین -IF وارد سلول‌های ایلئوم، می‌شود جایی که IF در آن از بین می‌رود. پس از یک تأخیر حدوداً ۶ ساعته، کوبالامین متصل به ترانس کوبالامین II(TC) در خون باب ظاهر می‌شود.

روزانه بین ۰/۵ تا ۵ میکروگرم کوبالامین وارد صفرا می‌شود. کوبالامین صفرا به IF متصل شده و قسمت عمده‌ای از آن، همراه با کوبالامین آزاد شده از سلول‌های روده‌ای ریزش یافته، بازجذب می‌شود. چون مقدار قابل توجهی کوبالامین وارد چرخهٔ روده‌ای ـ کبدی می‌شود، کسانی که سوءجذب کوبالامین دارند بسیار سریع‌تر از گیاه‌خواران مطلق[6] دچار کمبود کوبالامین می‌شوند؛ زیرا در گیاه‌خواران مطلق، بازجذب کوبالامین صفرا سالم است.

انتقال

در پلاسمای انسان، دو پروتئین ناقل کوبالامین وجود دارد؛ هر دوی آنها به کوبالامین، یک مولکول به یک مولکول، متصل می‌شوند. TCI، که یک هاپتوکورین است، به سایر هاپتوکورین‌های متصل شونده به کوبالامین در شیر، شیرهٔ معده، صفرا، بزاق و سایر مایعات بدن شباهت زیادی دارد. ژن TCNL در کروموزوم 11q11-q12.3 قرار دارد. تفاوت آنها با یکدیگر فقط در قسمت کربوهیدرات مولکول است. منبع اصلی TCI، گرانول‌های ویژهٔ نوتروفیل‌هاست. در حالت عادی، دو سوم از TCI باکوبالامین اشباع می‌شود و پیوند محکمی دارد. TCI ورود کوبالامین به داخل بافت‌ها را افزایش نمی‌دهد. گیرنده‌های گلیکوپروتئینی روی سلول‌های کبدی در برداشت TCI از پلاسما دخیل هستند و TCI می‌تواند در انتقال مشابه‌های[7] کوبالامین (که نسبت به IF بیشتر متصل می‌شود) به کبد، جهت دفع در صفرا، نقش داشته باشد.

پروتئین ناقل عمدهٔ دیگر برای کوبالامین در پلاسما، TCII است. ژن آن روی کروموزوم 22q11-q13.1 قرار دارد. همانند ژن IF و HC تعداد ۹ اکسون (exon) برای آن وجود دارد. این سه پروتئین احتمالاً از نظر منشأ دارای یک جد مشترک می‌باشند. این پروتئین در کبد و سایر بافت‌ها، از جمله ماکروفاژها، ایلئوم و اندوتلیوم، ساخته می‌شود. TCII در حالت عادی به ازای هر لیتر پلاسما، ۶۰-۲۰ نانوگرم کوبالامین حمل می‌کند و به راحتی کوبالامین را به مغز استخوان، جفت و دیگر بافت‌ها تحویل می‌دهد که در آنجا، به روش اندوسیتوز با واسطهٔ گیرنده، شامل گیرندهٔ TCII و مگالین (megalin توسط ژن LRP-2 کدگذاری می‌گردد) داخل سلول می‌شود. کوبالامین متصل به TCII به روش آندوسیتوز از طریق حفره‌های پوشیده از کلاترین (clathrin) داخل می‌شود. سپس این مجموعه تجزیه می‌گردد، امّا احتمالاً گیرنده جهت بازیافت به غشاء سلول باز می‌گردد و به عنوان موردی برای ترانسفرین عمل می‌کند. دفع کوبالامین "آزاد" از طریق حمل‌کنندهٔ دارو در قالب اتصال به ATP موسوم به پروتئین مقاومت چندداروی[8] نوع ۱ صورت می‌گیرد.

فولات

فولات رژیم غذایی

اسید فولیک (تروئیل گلوتامیک[9]) یک مادهٔ زردرنگ، بلورین[10] و محلول در آب می‌باشد. این ماده، ترکیب اصلیِ یک گروه بزرگ از ترکیبات فولات طبیعی است که از سه جهت با آن تفاوت دارند: (۱) به‌صورت نسبی یا کامل به مشتقات دی یا تترا هیدروفولات (THF) احیا شده‌اند، (۲) معمولاً یک واحد تک‌کربنه دارند (جدول ۲-۱۲۸)، و (۳) ۹۰-۷۰٪ فولات طبیعی را فولات ـ پلی‌گلوتامات‌ها تشکیل می‌دهند.

1- haptocorrins
2- cubilin
3- microvillus
4- cubilin
5- amnionless
6- vegans
7- analogues
8- multidrug resistance protein 1
9- pteroyl glutamic
10- crystalline

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۱۲۸ واکنش‌های زیست شیمیایی کوآنزیم‌های فولات

واکنش	شکل کوآنزیمی فولات درگیر	واحد تک‌کربنهٔ انتقال یافته	اهمیت
فعال کردن فورمات	THF	-CHO	تولید ۱۰- فرمیل-THF
ساخت پورین			
ساخت گلیسین آمیدریبونوکلئوتید	۱۰و۵- متیلن -THF	-CHO	ساخت پورین‌های لازم برای ساختن DNA، RNA، اما احتمالاً واکنش‌های محدودکنندهٔ سرعت نیستند
فرمیله کردن آمینو ـ ایمیدازول کربوکسامید ـ ریبونوکلئوتید (AICAR)	۱۰- فرمیل THF(CHO)		
ساخت پیریمیدین			
متیله کردن داکسی یوریدین مونوفسفات به تیمدین مونوفسفات (dUMP)	۱۰و۵- متیلن THF	$-CH_3$	در ساخت DNA محدودکنندهٔ سرعت است THF را به DHF اکسید می‌کند قدری فولات را از اتصال C-9-N-10 می‌شکند
تبدیل اسیدهای آمینه به یکدیگر			
تبدیل سرین ـ گلیسین	THF	=CH2	وارد کردن واحدهای تک‌کربنه به حوضچهٔ فعال
هموسیستئین به سرین	۵- متیل THF(M)	-CH3	دمتیله کردن MTHF-5 به THF ؛ همچنین به کوبالامین، فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید، ATP، و آدنوزیل متیونین محتاج است
اسید فُرمینوگلوتامیک به اسید گلوتامیک در کاتابولیسم هیستیدین	THF	=HN-CH-	

توجه: DHF، دی هیدروفولات؛ THF، تتراهیدروفولات

بیشتر غذاها مقداری فولات دارند. بیشترین غلظت در جگر، مخمر، اسفناج، سایر سبزیجات و آجیل می‌باشد (بیشتر از ۱۰۰ میکروگرم در هر یکصد گرم). کل محتوای فولات یک رژیم غذایی غربی متوسط حدود ۲۵۰ میکروگرم در روز می‌باشد اما این مقدار به میزان زیادی با نوع غذای خورده شده و طرز پخت آن تغییر می‌کند. فولات به راحتی با گرم کردن، بخصوص در حجم‌های زیادی از آب، تخریب می‌شود. کل فولات بدن در فرد بالغ حدود ۱۰ میلی‌گرم است و کبد بیشترین ذخیره را دارد. نیاز روزانهٔ بزرگسالان حدود ۱۰۰ میکروگرم است بنابراین، ذخایر بزرگسالان سالم فقط برای ۴-۳ ماه کافی است و کمبود شدید فولات به سرعت پدید می‌آید.

جذب

فولات‌ها به سرعت از قسمت فوقانی رودهٔ باریک جذب می‌شوند. جذب مونوگلوتامات‌های فولات نسبت به پلی‌گلوتامات‌ها به‌طور مؤثرتری صورت می‌گیرد. به‌طور متوسط حدود ۵۰٪ فولات غذا جذب می‌شود. شکل پلی‌گلوتامات، در مجرای روده یا داخل مخاط آن، به مشتقات مونوگلوتامات هیدرولیز می‌شود. همهٔ فولات غذایی در مخاط رودهٔ باریک، قبل از ورود به پلاسمای باب، به ۵- متیل THF (5-MTHF) تبدیل می‌شود. مونوگلوتامات‌ها به صورت فعال از طریق یک حامل فولات جفت شده با پروتئین از سلول روده عبور داده می‌شوند (SCL46A1 و PCFT). این حامل در حاشیه پرزدار اپیکال قرار دارد و بیشترین فعالیت را در pH ۵/۵ دارد که حدود pH سطوح دئودنوم و ژژنوم است. جهش‌های ژنتیکی این پروتئین، عامل زمینه‌ای سوءجذب در فولات است (به ادامه نگاه کنید). تروئیل گلوتامیک اسید در دوزهای بیش از ۴۰۰ میکروگرم عمدتاً به صورت دست‌نخورده جذب شده و در کبد به

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

فولات‌های طبیعی تبدیل می‌شود. دوزهای پایین‌تر حین جذب از روده به 5-MTHF تبدیل می‌شوند.

روزانه حدود ۹۰-۶۰ میکروگرم فولات وارد صفرا شده و به رودهٔ باریک دفع می‌شود. از دست رفتن این فولات، همراه با فولات دفع شده در سلول‌های روده‌ای ریزش یافته، سرعت بوجود آمدن کمبود فولات در شرایط سوءجذب را افزایش می‌دهد.

انتقال

فولات در پلاسما انتقال می‌یابد. حدود یک‌سوم از آن به سستی به آلبومین متصل بوده و دوسوم آزاد می‌باشد. در همهٔ مایعات بدن (پلاسما، مایع مغزی نخاعی، شیر، صفرا) بیشتر فولات، اگر نه همهٔ آن، به صورت 5-MTHF در شکل مونوگلوتامات آن است. سه نوع پروتئین متصل‌شونده به فولات دخیل هستند یک حامل فولات احیا شده (SLC19A و RFC) مسیر اصلی تحویل فولات پلاسما (5-MTHF) به سلول‌ها است. دو رسپتور فولات، FR2 و FR3 در غشای سلول با گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول قرار می‌گیرند و فولات را به درون سلول‌ها از طریق اندوسیتوز با واسطهٔ گیرنده، انتقال می‌دهند. پروتئین سوم، PCFT، فولات را در pH پایین از وزیکول به سیتوپلاسم سلول می‌برد. حامل فولات احیاشده همچنین برداشت متوترکسات توسط سلول‌ها را واسطه‌گر می‌باشد.

عملکردهای زیست شیمیایی

فولات‌ها (به عنوان مشتقات پلی‌گلوتامات داخل سلولی) به عنوان کوآنزیم در انتقال واحدهای تک کربنی عمل می‌کنند (شکل ۱-۱۲۸ و جدول ۲-۱۲۸). دو تا از این واکنش‌ها در ساخت پورین و یکی در ساخت پیریمیدین، که برای همانندسازی DNA و RNA ضروری می‌باشند، دخیل هستند. فولات همچنین کوآنزیمی برای ساخت متیونین می‌باشد که در آن متیل کوبالامین نیز دخیل بوده و THF از نو ساخته می‌شود. THF پذیرندهٔ واحدهای تک کربنه‌ای است که به تازگی، از طریق تبدیل سِرین به گلایسین، وارد حوضچهٔ فعال می‌شوند. متیونین، محصول دیگر واکنش متیونین سنتاز، پیش‌ساز S- آدنوزیل متیونین (SAM) می‌باشد که به عنوان دهندهٔ متیل همگانی در بیش از یکصد واکنش متیل ترانسفراز دخیل است (شکل ۱-۱۲۸).

در حین ساخت تیمیدیلات، ۱۰ و ۵- متیلن -THF به DHF اکسید می‌شود (دی‌هیدروفولات). آنزیم DHF ردوکتاز، DHF را به THF تبدیل می‌کند. داروهای متوترکسات، پیریمتامین[1] و تری‌متوپریم (عمدتاً در باکتری‌ها) DHF ردوکتاز را مهار کرده و جلوی تشکیل کوآنزیم‌های THF فعال از DHF را می‌گیرند. مقدار اندکی از کوآنزیم فولات در حین ساخت تیمیدیلات بازیافت نشده ولی در باند C9-N10 تجزیه می‌شود.

اساس زیست شیمیایی کم‌خونی مگالوبلاستیک

ویژگی مشترک همهٔ کم‌خونی‌های مگالوبلاستیک، نقصی در ساخت DNA است که سلول‌های با تقسیم سریع در مغز استخوان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همهٔ شرایطی که به تغییرات مگالوبلاستیک منجر می‌شوند در نابرابری سرعت ساخت یا در دسترس‌بودن ۴ پیش‌ساز فوری DNA مشترک هستند. این ۴ پیش‌ساز عبارتند از: تری‌فسفات‌های داکسی ریبونوکلئوزید (dNTPs)، تری‌فسفات dA (آدنین) و تری‌فسفات dG (گوانین) از پورین‌ها و تری‌فسفات dT (تیمین) و تری‌فسفات dC (سیتوزین) از پیریمیدین‌ها.

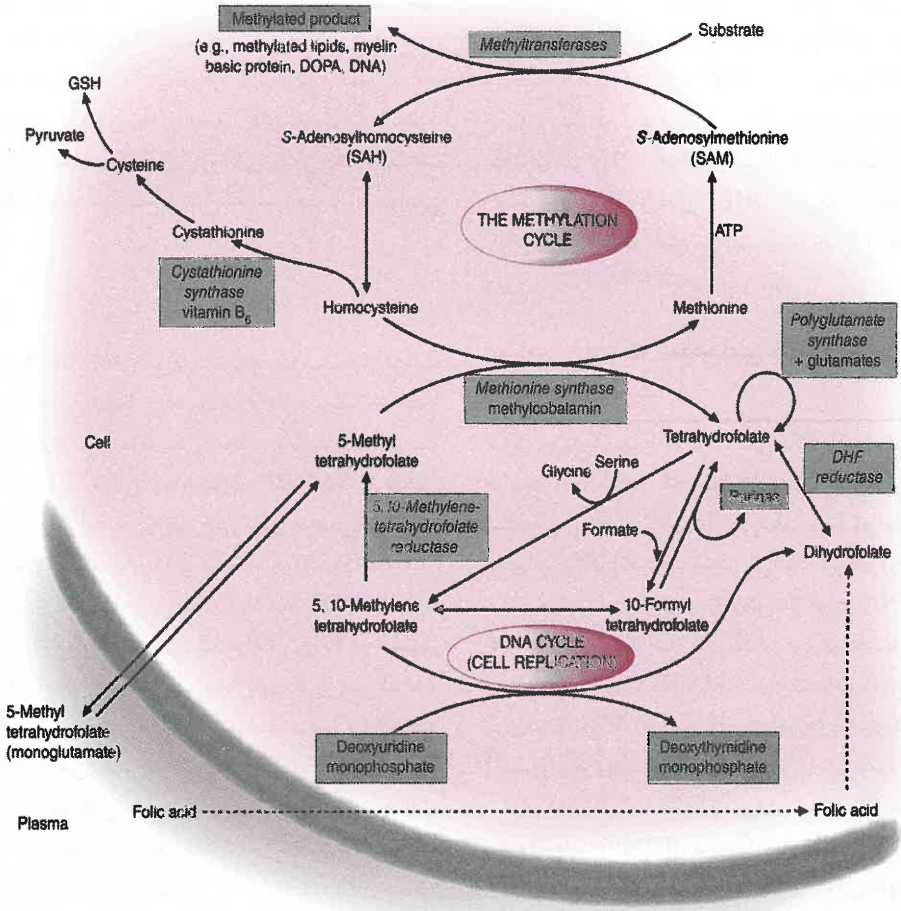
در کمبود فولات یا کوبالامین، در تبدیل دِاُکسی یوریدین منوفسفات (dUMP) به دِاُکسی تیمیدین منوفسفات (dTMP)، که پیش‌ساز dTTP است، اختلال به وجود می‌آید (شکل ۱-۱۲۸). علت این امر، نیاز به فولات به عنوان کوآنزیم ۵و۱۰- متیلن THF پلی‌گلوتامات برای تبدیل dUMP به dTMP می‌باشد. دسترسی به ۵و۱۰- متیلن تترا هیدروفولات در کمبود هر کدام از کوبالامین یا فولات محدود می‌گردد. نظریهٔ دیگر برای کم‌خونی مگالوبلاستیک در کمبود کوبالامین یا فولات، جایگزین شدن اشتباهی اوراسیل در DNA، به علت تراکم dUTP در سه شاخهٔ همانندسازی[2] DNA، در نتیجهٔ توقف تبدیل dUMP به dTMP می‌باشد.

ارتباط کوبالامین ـ فولات

فولات برای بسیاری از واکنش‌ها در بافت‌های پستانداران مورد نیاز است اما فقط دو واکنش در بدن شناخته شده‌اند که به کوبالامین نیاز دارند. ایزومرسازی[3] متیل مالونیل کوآ، که به آدوکوبالامین احتیاج دارد، و متیله کردن هموسیستئین به

1- pyrimethamine
2- replication fork
3- isomerization

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۲۸. نقش فولات‌ها در ساخت DNA و در تولید S- آدنوزیل متیونین (SAM)، که در تعداد زیادی از واکنش‌های متیلاسیون شرکت دارد.

میتونین، که هم به متیل کوبالامین و هم به 5-MTHF، نیاز دارد (شکل ۱-۱۲۸). این واکنش اولین مرحلهٔ مسیری است که در آن 5-MTHF، که از پلاسما وارد مغز استخوان و سایر بافت‌ها شده است، به همهٔ کوآنزیم‌های فولات داخل سلولی تبدیل می‌شود. همهٔ کوآنزیم‌ها به شکل پلی‌گلوتامات هستند چون اندازهٔ بزرگتر به ماندنشان در داخل سلول کمک می‌کند. **اما، آنزیم فولات پلی‌گلوتامات سنتاز فقط می‌تواند از THF، نه MTHF، به عنوان سوبسترا استفاده کند.** در کمبود کوبالامین، MTHF در پلاسما تجمع می‌یابد در حالی‌که غلظت فولات داخل سلولی، به خاطر نقص در تشکیل THF، کاهش می‌یابد. THF سوبسترایی است که پلی‌گلوتاماتهای فولات روی آن بنا می‌شوند. این مسأله، گرسنگی *THF* یا تلهٔ متیل فولات[1] نامیده شده است.

این نظریه، ناهنجاری‌های متابولیسم فولات را که در اثر کمبود کوبالامین رخ می‌دهد [فولات بالای سرم، فولات پایین سلول، دفع مثبت پیش‌ساز پورین آمینوایمیدازول کربوکسامیدریبونوکلئوتید (AICAR)؛ جدول ۲-۱۲۸] و نیز اینکه چرا کم‌خونی به علت کمبود کوبالامین به دوزهای بالای اسید فولیک پاسخ می‌دهد، را روشن می‌سازد.

1- methylfolate trap

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مشخصات بالینی

بسیاری از بیماران بدون علامت با یک حجم گویچه‌ای متوسط (MCV) افزایش یافته در آزمایش شمارش سلول‌های خونی معمول، تشخیص داده می‌شوند. مشخصات بالینی اصلی در موارد شدیدتر همان مشخصات کم‌خونی هستند. بی‌اشتهایی معمولاً واضح است و ممکن است کاهش وزن، اسهال، یا یبوست وجود داشته باشد. همچنین، التهاب زبان[1]، شقاق گوشهٔ لب[2]، یک تب خفیف در بیماران به شدت کم‌خون، یرقان (غیرکونژوگه) و تیره‌شدن برگشت‌پذیر پوست توسط ملانین، ممکن است در اثر کمبود فولات یا کوبالامین رخ دهد. گاهی کاهش پلاکت منجر به کبودی می‌شود و این حالت ممکن است به علت کمبود ویتامین C یا در اثر الکل در بیماران مبتلا به سوءتغذیه، تشدید شود. کم‌خونی و کاهش شمارش گویچه‌های سفید می‌تواند بیمار را مستعد عفونت، بخصوص عفونت دستگاه تنفس و دستگاه ادرار، نماید. کمبود کوبالامین با اختلال عملکرد باکتری‌کشی فاگوسیت‌ها نیز مرتبط بوده است.

تأثیرات بافتی عمومی در کمبود کوبالامین و فولات

سطوح اپی‌تلیال پس از مغز استخوان، بافت‌هایی که بیشترین تأثیر را می‌پذیرند سطوح اپی‌تلیال دهان، معده و رودهٔ باریک و مجاری تنفسی، ادراری و تناسلی زنان هستند. سلول‌ها دچار ماکروسیتوز همراه با افزایش تعداد سلول‌های دارای چندین هسته و در حال مرگ می‌شوند. کمبود این ویتامین‌ها ممکن است ناهنجاری‌های گسترهٔ دهانهٔ رحم ایجاد کنند.

عوارض در بارداری غدد جنسی هم درگیر می‌شوند و ناباروری در هر دوی مردان و زنان با کمبود هر کدام از ویتامین‌ها شایع است. کمبود فولات در مادر باردار به عنوان عامل نارسی مطرح شده و کمبود هر دوی فولات و کوبالامین، در سقط راجعه و نقایص لولهٔ عصبی مقصر شناخته شده‌اند.

نقایص لولهٔ عصبی مکمل‌های اسید فولیک در زمان لقاح و در ۱۲ هفتهٔ اول بارداری، بروز نقایص لولهٔ عصبی (NTDs)، مثل انسفالی[3]، مننگومیلوسل[4]، انسفالوسل[5] و ستون مهرهٔ شکاف‌دار[6] را در جنین حدود ۷۰٪ کاهش می‌دهند. با دریافت روزانه ۰/۴ میلی‌گرم اسید فولیک در زمان لقاح، می‌توان به بیشترین اثر حفاظتی دست یافت.

همچنین می‌توان بروز کام شکاف دار و لب شکری را نیز با استفادهٔ پیشگیرانه از اسید فولیک کاهش داد. ارتباط سادهٔ روشنی بین وضعیت فولات مادر باردار و این ناهنجاری‌های جنینی وجود ندارد، با اینحال، در کل هر چه سطح فولات در مادر پایین‌تر باشد خطر بیشتری متوجه جنین خواهد بود. داروهای ضدفولات و ضدصرع نیز می‌توانند باعث نقایص لوله عصبی شوند.

یک ناهنجاری زمینه‌ای متابولیسم فولات در مادر باردار نیز فرض شده است. ناهنجاری شناخته شده، کاهش فعالیت آنزیم ۵و۱۰- متیلن-THF ردوکتاز (MTHFR) است (شکل ۱-۱۲۸) که ناشی از یک پلی‌مورفیسم شایع C677T در ژن MTHFR می‌باشد. در یک مطالعه مشخص شد که شیوع این پلی‌مورفیسم در والدین جنین‌های NTD و خود این جنین‌ها بیشتر است. حالت هموزیگوت برای جهش TT در ۱۳٪ این افراد، در مقایسه با ۵٪ افراد گروه کنترل، یافت شد. این پلی‌مورفیسم یک شکل حساس در برابر حرارت[7] MTHFR را رمزگذاری می‌کند. حالت هموزیگوت، باعث سطوح پایین‌تر فولات سرم و گلبول قرمز و همچنین سطوح بالاتر قابل توجه هموسیستئین سرم می‌شود. آزمون‌ها برای جهش‌های آنزیم‌های دیگر، که احتمال داده می‌شد با NTD مرتبط باشند، مثل متیونین سنتاز یا سِرین ـ گلایسین هیدروکسی متیلاز، منفی بوده است. سطوح ویتامین B_{12} سرم نیز در مادران دارای نوزادان با نقایص عصبی نسبت به کنترل پایین‌تر است. به علاوه پلی‌مورفیسم‌های گیرنده ترانس کوبالامین II با افزایش خطر تولد نوزاد با نقایص عصبی همراه است. با این حال، هیچ مطالعه‌ای تقویت غذایی با ویتامین B_{12} را در کاهش بروز NTD نشان نداده است.

بیماری‌های قلبی عروقی کودکان با هموسیستینوری شدید (سطح خونی ≤ ۱۰۰ میکرومول در لیتر)، به علت کمبود یکی از سه آنزیم متیونین سنتاز، MTHFR یا سیستاتیونیل سنتاز (شکل ۱-۱۲۸)، در سنین نوجوانی[8] یا اوایل بزرگسالی به بیماری‌های عروقی مثل بیماری ایسکمیک قلب، بیماری

1- glossitis
2- cheilitis
3- anencephaly
4- meningomyelocele
5- encephalocele
6- spina bifida
7- thermolabile
8- teenager

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

عروقی مغز[1] یا آمبولی ریه، مبتلا می‌شوند. ارتباط درجات خفیف‌تر افزایش هموسیستئین سرم و سطوح پایین فولات سرم و جهش‌های هموزیگوت ارثی MTHFR، با بیماری‌های عروق مغز، عروق محیطی و کرونر قلب و با ترومبوز وریدهای عمقی، مشخص شده است. با اینحال، آزمون‌های تصادفی شدهٔ آینده‌نگر برای پایین آوردن سطوح هموسیستئین با مکمل‌های اسید فولیک، ویتامین B_{12} و ویتامین B_6 در مقایسه با داروئما در یک دورهٔ ۵ ساله در بیماران با درگیری عروقی یا مرض قند، کاهشی در حوادث قلبی عروقی عمده نشان نداده‌اند. این مکمل‌ها خطر بیماری قلبی عروقی راجعه پس از یک سکتهٔ قلبی حاد را هم کم نکرده‌اند. متاآنالیزها نشان داده است که فراورده‌های حاوی اسید فولیک خطر استروک را ۱۸ درصد کاهش می‌دهد ولی از مرگ به همه علل پیشگیری واضحی نمی‌کنند. ترومبوز وریدی در افراد با کمبود ویتامین B_{12} نسبت به گروه کنترل شایع‌تر است که به سطوح بالاتر هموسیستئین در این افراد نسبت داده می‌شود.

بدخیمی در برخی و نه همهٔ مطالعات نشان داده شده است که استفادهٔ پیشگیرانه از اسید فولیک در حاملگی، بروز بعدی لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) را در کودکی کاهش می‌دهد. یک ارتباط منفی قابل توجه بین پلی‌مورفیسم MTHFR C677T از یک طرف و لوسمی‌هایی که جابجایی[2] دودمان مختلط[3] (MLL) دارند از سوی دیگر یافت شده است. پلی‌مورفیسم فوق با هیپردیپلوئیدی در خردسالان مبتلا به ALL، یا لوسمی میلوئیدی حاد یا با ALL کودکی ارتباط مثبت داشته است. پلی‌مورفیسم دوم، A1298C، نیز با لوسمی هیپردیپلوئید مرتبط است. ارتباطات مثبت و منفی مختلفی بین پلی‌مورفیسم در آنزیم‌های وابسته به فولات و بروز ALL بزرگسالان وجود دارد. تصور می‌شود که پلی‌مورفیسم C677T باعث افزایش حوضچه‌های تیمیدین و "کیفیت بهتر" در ساخت DNA با هدایت گروه‌های تک کربنه به سمت ساخت تیمیدین و پورین می‌شود. این فرض ممکن است همراهی حالت فوق را با خطر کمتر سرطان کولورکتال توجیه کند. در اکثر مطالعات و نه همهٔ آنها مشخص شده است که پروفیلاکسی با اسید فولیک در برابر آدنوم‌های کولون نیز اثر محافظتی دارد. تومورهای دیگری که ارتباط آنها با حالت پلی‌مورفیسم [در آنزیم‌های وابسته به] فولات شناسایی شده است لنفوم فولیکولی، سرطان پستان و سرطان معده می‌باشند. در یک مطالعه متاآنالیز، به ۵۰۰۰۰ نفر اسید فولیک یا داروئما برای پیشگیری بیماری قلبی عروقی و آدنوم کولون داده شد و مشاهده شد که مکمل اسید فولیک افزایش یا کاهش مهمی در بروز سرطان در محل خاصی از بدن در ۵ سال اول درمان ایجاد نمی‌کند. از آنجایی که اسید فولیک می‌تواند در "تغذیه" تومور تأثیر داشته باشد، بنابراین احتمالاً در تومورهای ثابت شده باید از آن اجتناب نمود، مگر آنکه کم‌خونی شدید مگالوبلاستیک به دلیل کمبود فولات وجود داشته باشد.

تظاهرات عصبی کمبود کوبالامین می‌تواند موجب نوروپاتی محیطی دوطرفه یا تخریب (میلین‌زدایی) راه‌های هرمی و مسیرهای خلفی طناب نخاعی، و با شیوع کمتر، تحلیل [عصب] بینایی یا علایم مغزی شود.

بیمار معمولاً مردی است که با گزگز، ضعف عضلانی یا سختی در راه رفتن و گاهی اوقات دمانس[4]، اختلالات روان‌پریشی[5] یا تضعیف بینایی مراجعه می‌کند. کمبود کوبالامین تغذیه‌ای طولانی‌مدت در شیرخوارگی[6]، منجر به تکامل مغزی ضعیف و رشد هوشیِ مختل می‌گردد. کمبود فولات به عنوان عامل بیماری عصبی عضوی[7] مطرح شده است اما قطعی نیست، گرچه تزریق متوترکسات، به داخل مایع مغزی نخاعی، می‌تواند منجر به آسیب مغز یا طناب نخاعی گردد.

یک مشکل بالینی مهم، بیمار مبتلا به ناهنجاری‌های عصبی یا روانی بدون ابتلا به کم‌خونی است که سطح کوبالامین سرم پایین یا مرزی دارد. در چنین بیمارانی لازم است تا تلاشی برای محرز شدن اینکه آیا کمبود کوبالامین قابل توجهی وجود دارد یا نه، انجام گیرد. برای این کار، آزمایش دقیق گسترهٔ خون، آزمایش سطح گاسترین سرم، آزمایشاتی جهت یافتن پادتن علیه IF یا سلول‌های جداری، و اندازه‌گیری اسید متیل مالونیک (MMA) در سرم در صورت در دسترس بودن، انجام می‌گیرد. برای روشن شدن این که آیا علایم بهبود می‌یابند یا نه، معمولاً درمان آزمایشی با کوبالامین به مدت حداقل ۳ ماه مورد نیاز خواهد بود.

1- cerebrovascular disease
2- translocation
3- mixed lineage
4- dementia
5- psychotic
6- infancy
7- organic

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

اساس زیست شیمی نوروپاتی کوبالامین مبهم مانده است. بروز آن در مبتلایان به نقص TCII این تصور را برمی‌انگیزد که نوروپاتی به نقص در تبدیل هموسیستئین - متیونین مربوط است. تجمع S- آدنوزیل هموسیستئین در مغز و در نتیجهٔ آن مهار واکنش‌های ترانس متیلاسیون مطرح شده است.

اختلال روانی در هر دو مورد کمبود فولات و کمبود کوبالامین شایع است. این اختلال، همانند نوروپاتی، به نقص در ساخت SAM، که برای متیلاسیون آمین‌های بیوژنیک (مثل دوپامین) و پروتئین‌ها، فسفولیپیدها و ناقل‌های عصبی در مغز ضروری است، نسبت داده شده است (شکل ۱-۱۲۸). ارتباطاتی بین سطوح پایین فولات یا کوبالامین سرم و سطوح بالای هموسیستئین سرم و پیشروی در کاهش عملکردشناختی و دمانس در بیماری آلزایمر گزارش شده است. با این حال یک مطالعهٔ تصادفی (متاآنالیز) در افراد با و بدون اختلال شناختی، نشان داد که مکمل ویتامین B_{12}، B_6 و اسید فولیک به تنهایی یا در ترکیب با هم عملکرد شناختی را بهبود نمی‌بخشد. اینکه آیا درمان طولانی‌مدت با این ویتامین‌های B خطر دمانس را در آینده کاهش بدهد یا خیر، نامشخص است.

یافته‌های خون‌شناسی

خون محیطی

مشخصات اصلی، ماکروسیت‌های بیضی شکل، معمولاً همراه با آنیزوسیتوز[1] و پویکیلوسیتوز[2] قابل توجه هستند (شکل ۲A-۱۲۸). MCV معمولاً بیش از ۱۰۰ فمتولیتر می‌باشد مگر علتی برای میکروسیتوز (مثل کم‌خونی فقر آهن یا صفت تالاسمی) وجود داشته باشد. بعضی از نوتروفیل‌ها هیپرسگمانته (هسته بیش از ۵ لوب) هستند. ممکن است کاهش تعدادگلبول‌های سفید به علت کاهش گرانولوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها وجود داشته باشد. اما معمولاً بیش از $1/5\times10^{9}$ در لیتر هستند. تعداد پلاکت به‌طور متوسط کاهش می‌یابد که ندرتاً کمتر از 40×10^{9} در لیتر است. شدت همهٔ این تغییرات به موازات شدت کم‌خونی می‌باشند. در بیمار بدون کم‌خونی، حضور چند ماکروسیت و نوتروفیل هیپرسگمانته در خون محیطی می‌تواند تنها نشانهٔ اختلال زمینه‌ای باشد.

مغز استخوان

در بیمار به شدت کم‌خون، مغز استخوان، در اثر تجمع سلول‌های ابتدایی[3] به علت مرگ انتخابی اشکال بالغ‌تر در اثر آپوپتوز، پر سلول می‌باشد. هستهٔ اریتروبلاست شکل ابتدایی خود را، علی‌رغم بالغ شدن و هموگلوبین‌دار شدن سیتوپلاسم، حفظ می‌کند. سلول‌ها از نرموبلاست بزرگتر هستند و ممکن است تعداد زیادی سلول با هسته‌های لبولهٔ خارج از مرکز یا قطعات هسته، دیده شوند (شکل ۲B-۱۲۸). متامیلوسیت‌های غول پیکر و بدشکل و مگاکاریوسیت‌های هیپر پلی‌پلوئید[4] درشت، شاخص هستند. در موارد شدید، تجمع سلول‌های ابتدایی به لوکمی حاد میلوئید شبیه است در حالی که در بیماران با کم‌خونی خفیف‌تر، ممکن است تشخیص تغییرات مغز استخوان مشکل باشد. اصطلاحات بینابینی، خفیف و زودرس بکار برده شده‌اند. اصطلاح مگالوبلاستوئید به معنی مگالوبلاستی خفیف نیست. این اصطلاح برای توصیف سلول‌هایی بکار می‌رود که هم هسته‌هایی با ظاهر نابالغ دارند و هم به‌طور ناقص هموگلوبین‌دار شده‌اند و معمولاً در میلودیسپلازی دیده می‌شوند.

کروموزوم‌ها

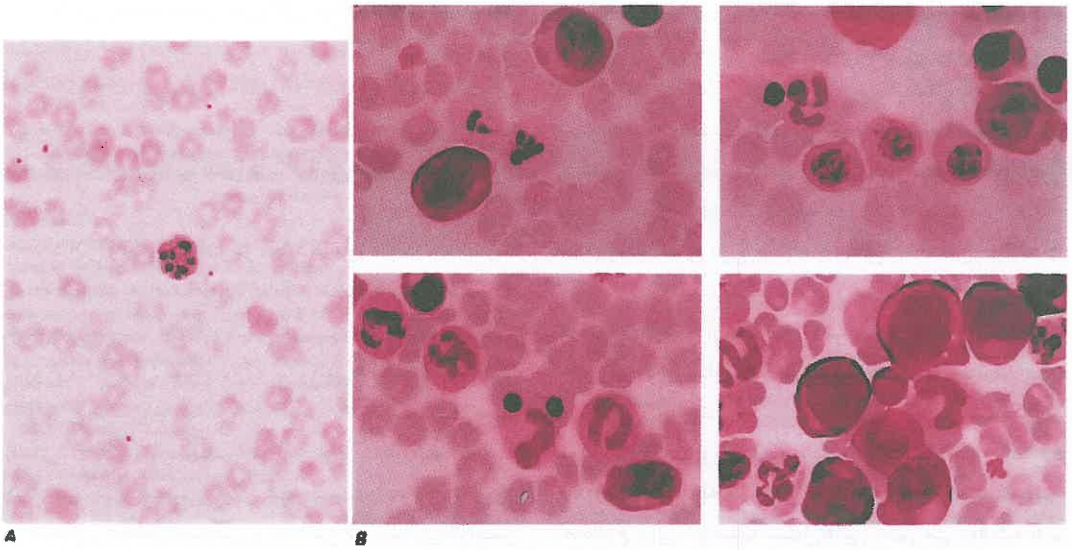
سلول‌های مغز استخوان، لنفوسیت‌های تغییر شکل یافته و سایر سلول‌های تکثیرشونده در بدن، طیفی از تغییرات شامل شکست‌های تصادفی[5]، کاهش جمع‌شدگی[6]، پخش شدن سانترومر[7] و فشردگی کروموزومی[8] ثانویهٔ بیش از حد و اقمار بیش برجسته[9] را، نشان می‌دهند. ناهنجاری‌های مشابه می‌تواند توسط داروهای ضدمتابولیت (مثل سیتوزین آرابینوزاید، هیدروکسی اوره و متوترکسات) که یا با تکثیر DNA یا با متابولیسم فولات تداخل می‌کنند، ایجاد شود و همچنین منجر به ظاهر مگالوبلاستیک گردد.

خونسازی غیرمؤثر

به علت مرگ گلبول‌های قرمز هسته‌دار در مغز استخوان (خونسازی غیرمؤثر)، تجمع بیلی‌روبین غیرکونژوگه در پلاسما وجود دارد. شواهد دیگر شامل افزایش اروبیلینوژن ادرار، کاهش هاپتوگلوبین‌ها، هموسیدرین ادراری مثبت و

1- anisocytosis
2- poikilocytosis
3- primative
4- hyperpolyploid
5- random breaks
6- reduced contraction
7- spreading of the centromere
8- chromosomal constrictions
9- over prominent satellites

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۲-۱۲۸. A. گسترهٔ خون محیطی در کم‌خونی مگالوبلاستی شدید. B. مغز استخوان در کم‌خونی مگالوبلاستی شدید.

افزایش لاکتات دهیدروژناز سرم می‌باشد. یک نتیجهٔ مثبت ضعیف در آزمایش آنتی‌گلبولین مستقیم در اثر کمپلمان می‌تواند به تشخیص کاذب کم‌خونی همولیتیک خودایمن منجر شود.

علل کمبود کوبالامین

کمبود کوبالامین معمولاً به علت سوءجذب است. تنها علت دیگر دریافت خوراکی ناکافی می‌باشد.

دریافت خوراکی ناکافی

بزرگسالان کمبود کوبالامین تغذیه‌ای در گیاه‌خوارانی که گوشت، ماهی، تخم‌مرغ، پنیر و سایر محصولات حیوانی را از رژیم غذایی‌شان حذف می‌کنند، عارض می‌شود. بزرگترین گروه در جهان هندوها را شامل می‌گردد و محتمل است که میلیون‌ها هندی به علل تغذیه‌ای در خطر کمبود کوبالامین باشند. سطوح کوبالامین کمتر از مقدار طبیعی، در حدود ۵۰٪ از گیاه‌خواران هندی بزرگسال و جوان که به صورت تصادفی انتخاب شده‌اند، یافت می‌شود اما، از آنجایی که رژیم غذایی بیشتر گیاه‌خواران به‌طور مطلق عاری از کوبالامین نیست و چرخهٔ روده‌ای ـ کبدی کوبالامین سالم است، این کمبود معمولاً به سمت کم‌خونی مگالوبلاستیک پیشرفت نمی‌کند. کمبود کوبالامین تغذیه‌ای ندرتاً در غیرگیاه‌خوارانی که به علت فقر یا اختلال روانی به وضوح رژیم غذایی ناکافی دریافت می‌کنند، بروز می‌کند.

شیرخواران کمبود کوبالامین در شیرخوارانی که از مادران مبتلا به کمبود کوبالامین شدید متولد شده‌اند، دیده شده است. این کودکان، احتمالاً به علت متولد شدن با ذخایر اندک کوبالامین و فقر محتوای کوبالامین در شیر مادر، در سن ۶-۳ ماهگی دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌شوند. این کودکان، همچنین، تأخیر رشد، اختلال تکامل روانی ـ حرکتی[1] و دیگر عوارض عصبی را نشان می‌دهند.

علل معدی سوءجذب کوبالامین

جدول‌های ۳-۱۲۸ و ۴-۱۲۸ را ببینید.

کم‌خونی وخیم کم‌خونی وخیم[2] (PA) را می‌توان به صورت فقدان شدید IF به علت تحلیل رفتن [مخاط] معده[3] تعریف کرد که یک بیماری شایع در اهالی شمال اروپا می‌باشد اما در همهٔ کشورها و گروه‌های نژادی رخ می‌دهد. بروز آن در کل، در حدود ۱۲۰ مورد به ازای یکصد هزار نفر جمعیت در بریتانیا (UK) می‌باشد. میزان بروز آن در مردان و

1- psychomotor
2- pernicious anemia
3- gastric atrophy

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۳-۱۲۸	علل کمبود کوبالامین به شدتی که موجب کم‌خونی مگالوبلاستیک شود
تغذیه‌ای	گیاه‌خواران
سوءجذب	کم‌خونی بدخیم
علل معدی	فقدان مادرزادی فاکتور داخلی یا ناهنجاری عملکردی آن معده‌برداری کامل یا نسبی
علل روده‌ای	سندرم حلقهٔ راکد روده: دیورتیکولوز ژژنوم، فیستول ایلیوکولیک، حلقهٔ کور کالبدشناختی، تنگی‌های روده، غیره. برداشتن ایلئوم و بیماری کرون سوءجذب انتخابی با پروتئینوری اسپروی تروپیکال کمبود ترانس کوبالامین II کرم نواری ماهی

جدول ۴-۱۲۸	سوءجذب کوبالامین ممکن است در شرایط زیر رخ دهد اما معمولاً به قدر کافی شدید و طول کشیده نیست تا باعث کم‌خونی مگالوبلاستی شود
علل معدی	
	گاستریت آتروفیک ساده (سوءجذب کوبالامین غذا)
	سندرم زولینگر ـ الیسون
	جراحی میان بر معده (gastric bypass)
	استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون
علل روده‌ای	
	انتروپاتی القاء شده با گلوتن
	پانکراتیت شدید
	عفونت HIV
	پرتودرمانی
	بیماری پیوند علیه میزبان
	کمبود کوبالامین، فولات، پروتئین، ریبوفلاوین؟، اسید نیکوتینیک؟
	درمان با کلشی‌سین، پارا-آمینوسالیسیلات، نئومایسین، کلربدپتاسیم
	آهسته رهش، داروهای ضدتشنج، متفورمین، فنفورمین، داروهای سیتوتوکسیک
	الکل

زنان سفیدپوست حدود ۱ به ۱/۶ بوده و سن اوج بروز آن در ۶۰ سالگی است و فقط ۱۰٪ بیماران زیر چهل سال هستند. با اینحال، در برخی گروه‌های نژادی، بخصوص سیاهپوستان و اهالی آمریکای لاتین، سن بروز کم‌خونی بدخیم معمولاً پایین‌تر است. این بیماری در اقوام نزدیک مبتلایان و در افرادی که سایر بیماری‌های خودایمنی مختص عضو، مثل بیماری‌های تیروئید، لکوپیس[1] (ویتیلیگو)، کم‌کاری پاراتیروئید و بیماری آدیسون دارند، به قدری شایع است که نمی‌توان آن را تصادفی دانست. این بیماری همچنین با هیپوگاماگلبولینمی، سفید شدن زودرس موها یا چشمان آبی، و با گروه خونی A، مرتبط است. در برخی مطالعات، ولی نه در همهٔ آنها، ارتباطی بین این بیماری و آنتی‌ژن گلبول سفید انسانی ۳ (HLA) گزارش شده است. این ارتباط در آنهایی که بیماری غدد درون‌ریز همراه با HLA-B8، B12- و BW15- دارند نیز، گزارش شده است. زنان، وقتی که درمان متعارف برایشان شروع شود، امید به زندگی طبیعی دارند. مردان اندکی امید به زندگی کمتر از طبیعی دارند چون بروز سرطان معده در آنها از افراد کنترل بیشتر است. برون‌ده اسید هیدروکلریک، پپسین و IF شدیداً کاهش می‌یابد. سطح گاسترین سرم افزایش و سطح پپسینوژن I در سرم کاهش می‌یابد.

نمونه‌برداری از معده یک بررسی اندوسکوپیک در صورت تشخیص PA، توصیه می‌شود. این نمونه، معمولاً تحلیل رفتگی همهٔ لایه‌های جسم و فوندوس معده، با از دست رفتن اجزای غددی[2]، فقدان سلول‌های جداری و اصلی، و جایگزینی آنها با سلول‌های موکوسی، ارتشاح سلول‌های التهابی مختلط، و احتمالاً متاپلازی روده‌ای را نشان می‌دهد. ارتشاح پلاسما سل‌ها و لنفوسیت‌ها شامل تعداد زیادی سلول CD4 می‌باشد. این CD4 ها علیه H/K ATPase معدی عمل می‌کنند. مخاط آنتر معمولاً به خوبی حفظ می‌شود. عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در این بیماری معمول نیست اما تصور می‌شود که گاستریت هلیکوباکتر پیلوری در مرحلهٔ زودرس گاستریت آتروفیک ایجاد می‌شود و در بیماران جوان‌تر خود را به صورت کم‌خونی ناشی از کمبود آهن نشان می‌دهد ولی در بیماران مسن‌تر به شکل کم‌خونی وخیم تظاهر می‌یابد. فرض بر این است که هلیکوباکتر پیلوری یک روند خودایمنی را علیه سلول‌های جداری تحریک می‌کند. سپس، عفونت هلیکوباکتر پیلوری، در برخی افراد، به تدریج با یک روند خودایمنی جایگزین می‌گردد.

1- vitiligo

2- glandular

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

پادتن‌های سرم دو نوع پادتن از نوع ایمنوگلبولین G علیه IF در سرم بیماران مبتلا به کم‌خونی وخیم می‌توان یافت. یکی، پادتن "بلوک‌کننده" یا نوع I که از ترکیب شدن IF و کوبالامین جلوگیری می‌کند، و دیگری پادتن "متصل‌شونده" یا نوع II که از اتصال IF به مخاط ایلئوم جلوگیری می‌کند. نوع I در سرم حدود ۵۵٪ بیماران و نوع II در سرم ۳۵٪ آنان یافت می‌شود. پادتن‌های IF از جفت عبور می‌کنند و ممکن است به‌طور گذرا باعث کمبود IF در نوزاد شوند. این بیماران واکنش ایمنی با واسطهٔ سلول نیز علیه IF نشان می‌دهند. پادتن نوع I ندرتاً در سرم بیمارانی که به کم‌خونی وخیم مبتلا نبودند ولی به تیروتوکسیکوز، میگزادم، بیماری هاشیموتو یا دیابت ملیتوس مبتلا بودند و همچنین در اقوام بیماران مبتلا به کم‌خونی وخیم یافت شده است. پادتن‌های IF همچنین در شیرهٔ معدی حدود ۸۰٪ بیماران مبتلا به کم‌خونی بدخیم یافت شده است. این پادتن‌های معدی جذب کوبالامین غذا را، از طریق ترکیب با مقادیر جزئی IF باقیمانده، کاهش می‌دهند.

پادتن علیه سلول جداری در سرم تقریباً ۹۰٪ بیماران بزرگسال مبتلا به کم‌خونی وخیم وجود دارد ولی اغلب در افراد دیگر نیز یافت می‌شود. به‌همین‌دلیل، در ۱۶٪ افراد مؤنث بالای ۶۰ سال، که به‌طور تصادفی انتخاب شده‌اند، وجود دارد. پادتن علیه سلول جداری، زیرواحدهای آلفا و بتای پمپ پروتون معدی (H^+,K^+-ATPase) را هدف قرار می‌دهد.

کم‌خونی وخیم کودکان[1]

این بیماری معمولاً در کودکان بزرگتر رخ داده و شبیه کم‌خونی وخیم بزرگسالان است. تحلیل رفتگی معده، آکلریدری و پادتن‌های IF سرم، همه وجود دارند اما پادتن علیه سلول جداری معمولاً وجود ندارد. حدود نیمی از این بیماران یک بیماری غدد درون ریز همراه مانند تیروئیدیت خودایمنی، بیماری آدیسون یا هیپوپاراتیروئیدی را نشان می‌دهند. در برخی کاندیدیاز جلدی مخاطی دیده می‌شود.

کمبود IF مادرزادی یا ناهنجاری عملکردی

کودک مبتلا معمولاً در سال‌های اول تا سوم زندگی با کم‌خونی مگالوبلاستیک تظاهر می‌یابد. در تعداد اندکی، تظاهر بیماری تا دههٔ دوم زندگی به تأخیر می‌افتد. کودک هیچگونه IF قابل اندازه‌گیری ندارد اما مخاط معده و ترشح اسید طبیعی است. توارث به صورت اتوزوم مغلوب است. پادتن‌های سلول جداری و IF وجود ندارند. اشکال دیگری نیز شرح داده شده‌اند که در آنها کودک با IF قابل تشخیص توسط روش‌های ایمنی‌شناسی به دنیا می‌آید ولی ناپایدار یا فاقد عملکرد است و توانایی برای اتصال کوبالامین یا جذب آن توسط گیرنده‌های ایلئوم را ندارد.

معده‌برداری

پس از معده‌برداری[2] کامل، کمبود کوبالامین غیرقابل اجتناب است و درمان با کوبالامین پیشگیرانه باید فوراً پس از عمل آغاز گردد. پس از معده‌برداری نسبی هم، حدود ۱۵-۱۰٪ بیماران دچار این کمبود می‌شوند. میزان دقیق بروز و زمان شروع تا حد زیادی تحت تأثیر اندازهٔ قسمت برداشته شده و میزان ذخایر کوبالامین بدن می‌باشد.

سوءجذب کوبالامین غذا

این حالت، که در سالمندان شایع‌تر است، به نقص آزاد شدن کوبالامین از پروتئین‌های اتصالی در غذا نسبت داده می‌شود و با کاهش سطح کوبالامین سرم، با یا بدون افزایش MMA و هموسیستئین، همراه است. به‌طور قابل پیش‌بینی، در صورتی که در اندازه‌گیری میزان جذب در این بیماران از کوبالامین بلوری استفاده شود، نتایج طبیعی خواهند بود، اما اگر در آزمایش دیگری از کوبالامین متصل به غذا استفاده شود، سوءجذب نشان خواهند داد. میزان پیشرفت به سمت کمبود کوبالامین شدید و علل این پیشرفت روشن نیستند.

علل روده‌ای سوءجذب کوبالامین

سندرم حلقهٔ راکد روده‌ای سوءجذب کوبالامین در طیفی از اختلالات روده‌ای عارض می‌شود که در آنها کولونیزه شدن قسمت فوقانی رودهٔ باریک با ارگانیزم‌های مدفوعی رخ می‌دهد. این حالت در بیماران مبتلا به دیورتیکولوز ژژنوم، آناستوموز روده، یا تنگی روده یا فیستول یا حلقهٔ کور آناتومیک به علت بیماری کرون، سل یا عمل جراحی، رخ می‌دهد.

برداشتن ایلئوم برداشتن ≤۱/۲ متر از ایلئوم انتهایی منجر به سوءجذب کوبالامین می‌شود. در برخی از بیماران پس از برداشتن ایلئوم، بخصوص اگر دریچهٔ ایلئوسکال نارسا

1- Juvenile pernicious anemia

2- gastrectomy

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

باشد، باکتری‌های رودهٔ بزرگ نقش بیشتری در بروز کمبود کوبالامین ایفا می‌کنند.

سوءجذب انتخابی کوبالامین همراه با دفع پروتئین در ادرار (سندرم ایمرسلوند: سندرم ایمرسلوند ـ گراسبک[1]؛ سوءجذب کوبالامین مادرزادی؛ کم‌خونی مگالوبلاستیک اتوزوم مغلوب، MGA1) این بیماری اتوزوم مغلوب شایع‌ترین علت کم‌خونی مگالوبلاستیک به علت کمبود کوبالامین در شیرخوارگی در کشورهای غربی است. بیش از ۲۰۰ مورد، با تجمع خانوادگی، در فنلاند، نروژ، خاورمیانه و آفریقای شمالی گزارش شده است. بیماران مقادیر طبیعی IF و اسید معده ترشح می‌کنند اما قادر به جذب کوبالامین نیستند. در فنلاند، اختلال در ساخت، عمل‌آوری[2]، یا اتصال لیگاند به کوبیلین به علت جهش‌های موروثی، یافت شده است. در نروژ جهش ژن AMN گزارش شده است. سایر آزمون‌های جذب روده‌ای طبیعی هستند. بیش از ۹۰٪ بیماران پروتئینوری غیراختصاصی دارند، اما سایر عملکردهای کلیوی طبیعی است و در نمونه‌برداری از کلیه هیچ ضایعهٔ ثابت و مشخصی مشاهده نشده است. تعداد اندکی، دفع اسید آمینه در ادرار و ناهنجاری‌های کلیوی مادرزادی، مثل دو قسمتی شدن[3] لگنچهٔ کلیه داشته‌اند.

اسپروی تروپیکال تقریباً همهٔ بیماران مبتلا به اسپروی تروپیکال حاد و تحت حاد، سوءجذب کوبالامین دارند. تداوم سوءجذب کوبالامین به عنوان یک ناهنجاری عمده در شکل مزمن بیماری، باعث می‌شود تا بیمار با تظاهرات کم‌خونی مگالوبلاستیک یا نوروپاتی مراجعه نماید. جذب کوبالامین معمولاً پس از درمان با آنتی‌بیوتیک، و در مراحل اولیه، با دادن اسید فولیک، بهبود می‌یابد.

آلودگی با کرم نواری ماهی کرم نواری ماهی (دیفیلوبوتریوم لاتوم)[4] در رودهٔ باریک انسان‌ها زندگی کرده و کوبالامین غذا را ذخیره می‌کند و برای جذب غیرقابل دسترس می‌سازد. افراد با خوردن ماهی خام یا کم پخته به کرم آلوده می‌شوند. درگیری در اطراف دریاچه‌های اسکاندیناوی، آلمان، ژاپن، آمریکای شمالی و روسیه، شایع است. کم‌خونی مگالوبلاستیک یا نوروپاتی کوبالامین فقط در افرادی که به شدت آلوده هستند، رخ می‌دهد.

انتروپاتی در اثر گلوتن سوءجذب کوبالامین درحدود ۳۰٪ از بیماران درمان‌نشده (احتمالاً در آنهایی که بیماری به ایلئوم گسترش یافته) اتفاق می‌افتد. کمبود کوبالامین در این بیماران شدید نیست و با رژیم عاری از گلوتن اصلاح می‌شود.

پانکراتیت مزمن شدید در این بیماری تصور بر این است که فقدان تریپسین باعث می‌شود تا کوبالامین غذا که به ماده متصل شوندهٔ غیر IF (R) معدی اتصال یافته، برای جذب در دسترس قرار نگیرد. همچنین، تصور می‌شود که در پانکراتیت، غلظت یون کلسیم در ایلئوم به زیر مقداری که برای حفظ جذب کوبالامین در حالت عادی مورد نیاز است، افت می‌کند.

عفونت HIV سطح کوبالامین سرم بیماران مبتلا به عفونت HIV تمایل به کاهش دارد و در ۳۵-۱۰٪ افراد مبتلا به AIDS کمتر از طبیعی است. سوءجذب کوبالامین غیرقابل اصلاح با IF در برخی بیماران، ولی نه همهٔ آنها، که سطح کوبالامین کمتر از طبیعی دارند، مشاهده شده است. کمبود کوبالامین به‌شدتی که موجب کم‌خونی مگالوبلاستیک یا نوروپاتی شود نادر است.

سندرم زولینگر ـ الیسون[5] سوءجذب کوبالامین در سندرم زولینگر ـ الیسون گزارش شده است. تصور می‌شود نقص در آزادسازی کوبالامین از پروتئین متصل‌شوندهٔ R به علت غیرفعال شدن تریپسین پانکراس در محیط شدیداً اسیدی و اختلال در اتصال کوبالامین به IF مسؤول این پدیده باشند.

پرتودرمانی پرتوتابی به کل بدن و پرتوتابی موضعی به ایلئوم (مثلاً به عنوان عارضهٔ پرتوتابی برای سرطان دهانهٔ رحم)، هر دو می‌توانند باعث سوءجذب کوبالامین شوند.

بیماری پیوند علیه میزبان این بیماری به طور شایعی ایلئوم را درگیر می‌کند. سوءجذب کوبالامین به علت فلور غیرطبیعی روده و آسیب به مخاط ایلئوم شایع است.

1- Imerslund-Gräsbeck syndrome
2- processing
3- duplication
4- *Diphyllobothrium latum*
5- Zollinger-Ellison syndrome

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

داروها داروهایی که به عنوان عامل سوءجذب کوبالامین گزارش شده‌اند در جدول ۴-۱۲۸ فهرست شده‌اند. با این حال، کم‌خونی مگالوبلاستیک به علت داروها نادر است.

ناهنجاری‌های سوخت‌وساز کوبالامین

کمبود یا ناهنجاری مادرزادی ترانس کوبالامین II

نوزادان با کمبود TCII معمولاً در عرض چند هفته پس از تولد دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌شوند. سطوح سرمی کوبالامین و فولات طبیعی هستند، اما کم‌خونی با تزریق مقادیر زیاد کوبالامین (مثلاً ۱ میلی‌گرم سه بار در هفته) اصلاح می‌شود. برخی بیماران عوارض عصبی نشان می‌دهند. ممکن است پروتئین وجود داشته باشد اما بدون عملکرد است. ناهنجاری‌های ژنتیکی کشف شده عبارتند از جهش‌هایی در نواحی پیرایشی مخفیِ درون اِگزونی[1]، حذف‌شدگی وسیع ژنی[2]، حذف یک نوکلئوتید واحد[3]، جهش بی‌معنی[4]، و نقص در ویرایش RNA[5]. سوءجذب کوبالامین در همهٔ موارد رخ می‌دهد و ایمونوگلبولین‌های سرم معمولاً کاهش یافته‌اند. تأخیر در جایگزینی مقادیر کافی کوبالامین یا درمان با اسید فولیک می‌تواند منجر به آسیب عصبی گردد.

متیل مالونیک اسیدمی و اسیدوری مادرزادی

نوزادان مبتلا به این ناهنجاری از زمان تولد بیمار هستند و دچار استفراغ، نارسایی رشد[6]، اسیدوز متابولیک شدید، کتوز، و عقب‌ماندگی ذهنی[7] می‌باشند. کم‌خونی، اگر وجود داشته باشد، از نوع نرموسیتی و نرموبلاستی می‌باشد. این حالت می‌تواند به علت یک نقص عملکردی در متیل مالونیل CoA موتاز در میتوکندری یا کوفاکتور آن، آدوکوبالامین، به وجود آید. جهش‌های متیل مالونیل CoA موتاز به درمان با کوبالامین پاسخ نداده یا پاسخ ضعیفی می‌دهند. تعدادی از کودکان مبتلا به نقص در ساخت آدوکوبالامین به دوزهای بالای کوبالامین پاسخ می‌دهند. تعدادی از کودکان، متیل مالونیک اسیدوری و هموسیستینوری را با هم دارند که به علت نقص در ساخت هر دو کوآنزیم کوبالامین است. این بیماری معمولاً در سال اول زندگی خود را به صورت مشکلاتی در غذاخوردن، تأخیر رشد، میکروسفالی، تشنج[8]، هیپوتونی و کم‌خونی مگالوبلاستیک نشان می‌دهد.

ناهنجاری اکتسابی متابولیسم کوبالامین: استنشاق اکسید نیترو

اکسید نیترو اکسید نیترو به‌طور برگشت‌ناپذیر متیل کوبالامین را به یک پیش‌ساز غیرفعال اکسید می‌کند. این ترکیب متیونین سنتاز را غیرفعال می‌سازد. کم‌خونی مگالوبلاستیک در بیمارانی که به مدت طولانی تحت بیهوشی با N_2O قرار می‌گیرند (مثلاً در واحد مراقبت‌های ویژه) رخ داده است. یک نوروپاتی مشابه نوروپاتی کوبالامین نیز در دندان‌پزشکان و هوشبران، که به‌طور مکرر در معرض N_2O قرار می‌گیرند، شرح داده شده است. اسیدوری متیل مالونیک زمانی که آدوکوبالامین توسط N_2O فعال نمی‌شود، رخ نمی‌دهد.

علل کمبود فولات

(جدول ۵-۱۲۸)

تغذیه‌ای

کمبود تغذیه‌ای فولات شایع است. در واقع، در بیشتر بیماران مبتلا به کمبود فولات یک جزء تغذیه‌ای وجود دارد. افراد خاصی به‌ویژه مستعد داشتن تغذیه با مقادیر ناکافی فولات هستند (جدول ۵-۱۲۸). در ایالات متحده و دیگر کشورهایی که غنی‌سازی غذا با اسید فولیک را اجرا می‌کنند، شیوع کمبود فولات به‌طور فاحشی کاهش یافته و امروزه تقریباً منحصر به گروه‌های پرخطر که نیازمند به فولات زیاد هستند، است. کمبودفولات تغذیه‌ای در بیماری‌کواشیورکور و اسکوروی و در کودکان با عفونت‌های مکرر یا آنهایی که منحصراً با شیر بُز تغذیه می‌شوند، دیده می‌شود. شیر بز حاوی میزان اندکی فولات است.

سوءجذب

سوءجذب تغذیه‌ای فولات در اسپروی تروپیکال و انتروپاتی گلوتن رخ می‌دهد. سندرم مادرزادی نادر سوءجذب انتخابی فولات که به دلیل جهش حمل‌کنندهٔ فولات متصل به پروتئین[9] (PFCT) روی می‌دهد، با یک نقص انتقال فولات به داخل مایع مغزی نخاعی همراه است و این بیماران دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک هستند که به دوزهای فیزیولوژیک اسید فولیک، که از راه تزریقی و نه خوراکی، تجویز شود پاسخ

1- intra-exonic cryptic splice site
2- extensive deletion
3- single nucleotide deletion
4- nonsense mutation
5- RNA editing defect
6- failure to thrive
7- mental retardation
8- seizures
9- protein-coupled folate transporter

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۵-۱۲۸ علل کمبود فولات

تغذیه‌ای[a]
بخصوص در: سن پیری، شیرخوارگی، فقر، الکلیسم، معلولین مزمن و اختلال روانی؛ ممکن است با اسکوروی یا کواشیورکور همراه باشد.
سوءجذب
علل عمدهٔ کمبود
اسپروی تروپیکال، انتروپاتی القاء شده توسط گلوتن در بزرگسالان و کودکان، و در همراهی با درمانیت هربتی‌فرم، سوءجذب اختصاصی فولات، مگالوبلاستوز روده‌ای به علت کمبود شدید کوبالامین یا فولات
علل کم اهمیت‌تر کمبود
برداشتن وسیع ایلئوم، بیماری کرون، معده‌برداری نسبی، نارسایی احتقانی قلب، بیماری وبیل، اسکلرودرمی، آمیلوئید، انتروپاتی دیابت، عفونت باکتریایی سیستمیک، لنفوم، سالازوپیرین (salazopyrine)
استفادهٔ زیاد یا از دست دادن
فیزیولوژیک
بارداری و شیردهی، نارس بودن
پاتولوژیک
بیماری‌های خونی: کم‌خونی‌های همولیتیک مزمن، کم‌خونی سلول داسی، تالاسمی ماژور، میلوفیبروز
بیماری‌های بدخیم: کارسینوم، لنفوم، لوسمی، میلوم
بیماری‌های التهابی: سل، بیماری کرون، پسوریازیس، درمانیت پوسته ریز، مالاریا
بیماری‌های متابولیک: هموسیستینوری
دفع زیاد ادراری: نارسایی احتقانی قلب، بیماری فعال کبدی همودیالیز، دیالیز صفاقی
داروهای ضدفولات[b]
داروهای ضدتشنج (فنی‌توئین، پیریمیدون، باربیتورات‌ها)، سولفاسالازین
نیتروفورانتوئین، تتراسایکلین، ضدسل (کمترمستدل است)
علل مختلط
بیماری‌های کبدی، الکلیسم، واحد مراقبت‌های ویژه

a. در بیمارانی که به عللی غیر از آنهایی که زیر علل تغذیه‌ای فهرست شده است دچار کمبود شدید فولات می‌شوند، اغلب فقر تغذیه وجوددارد.
b. داروهایی که دی‌هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کنند در داخل متن بحث شده‌اند.

می‌دهند. این بیماران عقب‌ماندگی ذهنی، تشنج و سایر ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی را نیز نشان می‌دهند. درجات خفیفی از سوءجذب می‌تواند به دنبال برداشتن ژژنوم یا معده‌برداری نسبی، بیماری کرون و عفونت‌های سیستمیک نیز رخ هد، اما در این شرایط اگر کمبود شدیدی رخ دهد معمولاً بیشتر به‌علت ضعف تغذیه‌ای است. سوءجذب فولات در بیمارانی که سولفاسالازین (سالازوپیرین[1])، کلستیرامین و تریامترن[2] دریافت می‌کنند، دیده شده است.

مصرف یا دفع بیش از حد

بارداری نیاز به فولات به اندازهٔ ۲۰۰-۳۰۰μg افزایش یافته و به حدود ۴۰۰μg/d، در یک حاملگی طبیعی، می‌رسد. این افزایش نیاز تا حدودی به علت انتقال ویتامین به جنین است، اما عمدتاً به علت افزایش تجزیهٔ فولات در اثر شکست کوآنزیم‌های فولات در بافت‌های به سرعت تکثیر شونده می‌باشد. با درمان پیشگیرانه به وسیلهٔ اسید فولیک می‌توان از بروز کم‌خونی به علت کمبود این ویتامین جلوگیری کرد. این حالت در ۰/۵٪ بارداری‌ها در بریتانیا و سایر کشورهای غربی، قبل از انجام درمان پیشگیرانه با اسید فولیک، رخ می‌داد، اما بروز آن در کشورهایی که وضعیت تغذیهٔ عمومی ضعیف است بسیار بیشتر می‌باشد.

نارسی در نوزاد تازه به دنیا آمده، ترم یا نارس، غلظت فولات گلبول قرمز و سرم بالاتر از بزرگسالان است. با این حال، تخمین زده می‌شود که نیاز نوزاد به فولات درحدود ۱۰ برابر نیاز بزرگسالان براساس وزن باشد و سطح فولات نوزاد در عرض ۶ هفته سریعاً به کمترین میزان خود افت می‌کند. در نوزادان نارس، افت سریع‌تر بوده و مستعد رسیدن به مقادیر پایین‌تر از طبیعی می‌باشد. به‌طوری که تعدادی از آنان، در سن ۶-۴ هفتگی، به کم‌خونی مگالوبلاستیک قابل درمان با اسید فولیک مبتلا می‌شوند. این حالت به‌ویژه در بچه‌های بسیار کوچک (وزن تولد زیر ۱۵۰۰g) و آنهایی که مشکلات غذاخوردن دارند یا مبتلا به عفونت هستند یا آنهایی که تعویض خون‌های متعدد انجام داده‌اند، رخ می‌دهد. در این کودکان، باید اسید فولیک پیشگیرانه تجویز گردد.

اختلالات خونی کمبود فولات اغلب در کم‌خونی‌های همولیتیک مزمن، به ویژه بیماری سلول داسی، کم‌خونی همولیتیک خودایمنی و اسفروسیتوز مادرزادی رخ می‌دهد. در این موارد و در سایر شرایط افزایش بازچرخش سلولی[3] (مثل میلوفیبروز، بدخیمی‌ها) علت کمبود فولات این است که فولات نمی‌تواند به‌طور کامل پس از ایفای نقش کوآنزیمی خود، مورد استفادهٔ مجدد قرار گیرد.

1- salazopyrine
2- triamterene
3- turn over

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شرایط التهابی بیماری‌های التهابی مزمن مثل سل، آرتریت روماتوئید، بیماری کرون، پسوریازیس، درماتیت پوسته ریز[1]، اندوکاردیت باکتریایی، و عفونت‌های باکتریایی مزمن، با کاهش اشتها و افزایش تقاضا برای فولات، موجب کمبود می‌شوند. عفونت‌های سیستمیک هم ممکن است باعث سوءجذب فولات شوند. کمبود شدید عملاً منحصر به بیمارانی است که فعال‌ترین بیماری و فقیرترین رژیم غذایی را دارند.

هموسیتینوری این یک نقص نادر متابولیک در تبدیل هموسیستئین به سیستاتیونین می‌باشد. کمبود فولات، که در بیشتر این بیماران عارض می‌شود، ممکن است به علت مصرف بیش از حد فولات در اثر افزایش جبرانی تبدیل هموسیستئین به متیونین باشد.

دیالیز طولانی‌مدت از آنجایی که فولات به سستی به پروتئین‌های پلاسما متصل است، به آسانی با دیالیز از پلاسما برداشته می‌شود. در بیمارانی که بی‌اشتهایی، استفراغ، عفونت و همولیز دارند ذخایر فولات به‌ویژه در خطر اتمام هستند. امروزه، تجویز فولات پیشگیرانه معمول گشته است.

نارسایی احتقانی قلب، بیماری کبدی در برخی از این بیماران، فولات بیش از حد (بیش از ۱۰۰μg/d) از ادرار دفع می‌شود. به نظر، آزاد شدن فولات از سلول‌های آسیب دیدهٔ کبدی توجیه این مسأله باشد.

داروهای ضدفولات

تعداد زیادی از بیماران مبتلا به صرع، که درمان طولانی مدت با فنی‌توئین یا پریمیدون[2]، با یا بدون باربیتورات‌ها، دریافت می‌کنند، سطح فولات پایین در سرم و گلبول قرمز پیدا می‌کنند. سازوکار دقیق آن آشکار نیست. الکل هم می‌تواند ضدفولات عمل کند، به طوری که بیمارانی که مشروبات الکلی مصرف می‌کنند ممکن است دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک شوند. این کم‌خونی به مقادیر عادی فولات در رژیم غذایی یا به دوزهای فیزیولوژیک اسید فولیک پاسخ می‌دهد به شرطی که دریافت الکل قطع شود. دریافت مزمن الکل، حتی اگر سطح فولات طبیعی باشد، با ماکروسیتوز گلبول‌های قرمز همراه است. دریافت ناکافی فولات، در الکلی‌هایی که مشروبات قوی مصرف می‌کنند عامل اصلی بروز کمبود فولات می‌باشد. آبجو در بعضی کشورها، بسته به روش عمل‌آوری بکار رفته، تقریباً غنی از فولات می‌باشد.

داروهایی که DHF ردوکتاز را مهار می‌کنند عبارتند از: متوترکسات، پیریمتامین و تری‌متوپریم. متوترکسات، قوی‌ترین عملکرد را علیه آنزیم انسانی دارد. در حالی که تری‌متوپریم بیشتر علیه آنزیم باکتریایی فعال است و فقط وقتی که همراه با سولفامتوکسازول در بیمارانی که از قبل دچار کمبود فولات یا کوبالامین هستند استفاده شود، احتمال دارد که به کم‌خونی مگالوبلاستیک منجر شود. فعالیت پریمتامین بینابینی است. پادزهر این داروها اسید فولینیک (۵-فرمیل-THF) می‌باشد.

ناهنجاری‌های مادرزادی متابولیسم فولات

برخی کودکان مبتلا به کمبود مادرزادی آنزیم‌های فولات (مثل سیکلوهیدرولاز یا متیونین سنتاز) دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک شده‌اند.

تشخیص کمبود فولات و کوبالامین

تشخیص کمبود کوبالامین یا فولات از قدیم بر پایهٔ شناسایی ناهنجاری‌های مربوط به آنها در خون محیطی و بررسی سطح خونی این ویتامین‌ها استوار بوده است.

کمبود کوبالامین

کوبالامین سرم مقدار آن به روش خودکار ELISA[3] یا CBLA[4] اندازه‌گیری می‌شود. سطح سرمی طبیعی آن در محدودهٔ ۱۴۸-۱۱۸ پیکومول در لیتر (۲۰۰-۱۶۰ نانوگرم در لیتر) تا حدود ۷۳۸ پیکومول در لیتر (۱۰۰۰ نانوگرم در لیتر) می‌باشد. در بیماران مبتلا به کم‌خونی مگالوبلاستیک به علت کمبود کوبالامین، سطح آن معمولاً کمتر از ۷۴ پیکومول در لیتر (۱۰۰ نانوگرم در لیتر) می‌باشد. در کل، هر چه شدت کمبود بیشتر باشد، سطح کوبالامین سرم پایین‌تر است. در بیمارانی که به علت کمبود کوبالامین دچار آسیب نخاعی شده‌اند، حتی در غیاب کم‌خونی، سطح سرمی کوبالامین بسیار پایین است. مقادیر بین ۷۴ و ۱۴۸ پیکومول در لیتر (۱۰۰ تا ۲۰۰ نانوگرم در لیتر) حد مرزی در نظر گرفته

1- exfoliative dermatitis 2- primidone

3- enzyme-linked immunosorbent assay

4- Competetive-binding luminescence assay (CBLA)

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

می‌شوند. برای مثال این حالت ممکن است در حاملگی در بیمارانی که کم‌خونی مگالوبلاستیک به علت کمبود فولات دارند دیده شود. همچنین ممکن است در موارد هتروزیگوت و هموزیگوت یا ترکیب جهش‌های هتروزیگوت در ژن TCN1 که هاپتوکورین (ترانس‌کوبالامین I) را کد می‌کند، اتفاق بیفتد. هیچ اختلال بالینی یا خونی وجود ندارد. در اکثر بیماران مشکوک به کمبود کوبالامین، اندازه‌گیری سطح کوبالامین سرم برای رد کردن کمبود کوبالامین آزمونی قاطع، مقرون به صرفه و آسان است. با این وجود، مشکلات در بررسی CBLA تجاری در بر گیرنده فاکتور داخلی در بیماران مبتلا به آنمی وخیم با آنتی‌بادی داخلی در سرم ایجاد می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است باعث شود تا ۵۰٪ تست شده، ویتامین B_{12} سرم به اشتباه طبیعی گردد. زمانی که شاخص‌های بالینی آنمی وخیم قوی هستند، ویتامین B_{12} طبیعی سرم، تشخیص را رد نمی‌کند. MMA سرم در آنمی وخیم بالا می‌رود (به ادامه توجه کنید).

متیل‌مالونات و هموسیستئین سرم در بیماران مبتلا به کمبود کوبالامین که دچار کم‌خونی یا نوروپاتی هستند، سطح سرمی MMA افزایش می‌یابد. روش‌های حساس برای اندازه‌گیری MMA و هموسیستئین سرم ارایه شده و برای تشخیص زودهنگام کمبود کوبالامین توصیه می‌شود. انجام این آزمایشات، حتی در غیاب ناهنجاری‌های خون‌شناختی یا با سطح کوبالامین اندکی پایین‌تر از طبیعی، توصیه می‌شود. با اینحال، در بیماران نارسایی کلیوی، سطح سرمی MMA نوسان می‌کند. افزایش خفیف سطح سرمی MMA و/یا هموسیستئین در حدود ۳۰٪ از داوطلبانی که به وضوح سالم هستند و سطح سرمی کوبالامین در حد ۲۵۸ پیکومول در لیتر (۳۵۰ نانوگرم در لیتر) و سطح فولات سرمی طبیعی دارند، دیده می‌شود. پانزده درصد از سالمندان، حتی با میزان کوبالامین سرم بیشتر از ۲۵۸ پیکومول در لیتر (بیشتر از ۳۵۰ نانوگرم در لیتر)، این الگوی افزایش متابولیت را نشان می‌دهند. این یافته‌ها، حد معیار دقیق برای تعیین مقدار طبیعی MMA و هموسیستئین را زیر سؤال می‌برد. همچنین، در حال حاضر واضح نیست که آیا این افزایش خفیف متابولیت‌ها عوارض بالینی دارد یا خیر.

هموسیستئین سرم در اوایل بروز کمبود هر دوی کوبالامین و فولات، افزایش می‌یابد اما ممکن است در شرایط دیگر، مثلاً، نارسایی مزمن کلیه، کشیدن سیگار، کمبود پیریدوکسین، هیپوتیروئیدی، درمان با استروئیدها، سیکلوسپورین و سایر داروها نیز افزایش یابد. سطح متابولیت‌ها در سرم بالاتر از پلاسما و در مردان بالاتر از زنان در قبل از یائسگی است. در شرایط زیر نیز سطح متابولیت‌ها بالاتر است: زنانی که درمان جایگزین هورمونی دریافت می‌کنند، یا در مصرف‌کنندگان قرص‌های ضدبارداری خوراکی و در افراد مسن و در بیمارانی که چندین اشکال مادرزادی متابولیکی درگیرکنندهٔ آنزیم‌های مسیر ترانس - سولفوراسیون در متابولیسم هموسیستئین دارند. بنابراین، میزان هموسیستئین برای تشخیص کمبود کوبالامین یا فولات باید به دقت تفسیر گردد.

آزمایش‌ها برای علت کمبود کوبالامین تنها گیاه‌خواران یا افرادی که رژیم کاملاً ناکافی دارند دچار کمبود ویتامین B_{12} به علت مصرف ناکافی می‌شوند. مطالعات جذب کوبالامین به‌طور وسیعی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، اما دشواری به دست آوردن کوبالامین رادیواکتیو و اطمینان از اینکه فرآورده‌های IF عاری از ویروس هستند، دسترسی به آنها را محدود ساخته است. آزمایشی که برای تشخیص PA به کار می‌رود، عبارت است از: گاسترین سرم که افزایش می‌یابد و پپسینوژن سرم I که در PA کاهش می‌یابد (۹۲-۹۰ درصد) اما همچنین در برخی وضعیت‌های دیگر هم دیده می‌شود و نیز اندوسکوپی معده است. آزمایش آنتی‌بادی علیه IF و سلول‌های جداری و همین‌طور آزمایش‌هایی برای بیماری‌های روده‌ای فردی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

کمبود فولات

فولات سرم این مورد هم بوسیلهٔ روش ELISA اندازه‌گیری می‌شود. در بیشتر آزمایشگاه‌ها، محدودهٔ طبیعی از ۱۱ نانومول در لیتر (۲μg/L) تا حدود ۸۲ نانومول در لیتر (۱۵μg/L) می‌باشد. سطح سرمی فولات، در همهٔ بیماران مبتلا به کمبود فولات، پایین است. سطح سرمی فولات، منعکس‌کنندهٔ رژیم غذایی اخیر نیز می‌باشد. به همین علت، ممکن است قبل از بروز شواهد زیست شیمی یا خون‌شناختی کمبود فولات، میزان فولات در سرم پایین باشد. سطح فولات سرم در کمبود شدید کوبالامین بالا می‌رود چون تبدیل MTHF به THF در داخل سلول‌ها متوقف می‌گردد. سطوح افزایش‌یافتهٔ فولات در سندرم حلقهٔ راکد روده نیز گزارش شده است که به علت جذب فولات ساخته شده توسط باکتری‌هاست.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

فولات گلبول قرمز بررسی فولات گلبول قرمز آزمون ارزشمندی جهت بررسی ذخایر فولات بدن است و کمتر از سطح سرمی فولات تحت تأثیر رژیم غذایی و مقادیر جزئی همولیز قرار می‌گیرد.در بزرگسالان عادی، غلظت آن در محدودهٔ ۳۵۲۰-۸۸۰ میکرومول در لیتر (۱۶۰-۴۶۰μg/L) گلبول‌های قرمز متراکم می‌باشد. غلظت‌های کمتر از طبیعی در بیماران مبتلا به کم‌خونی مگالوبلاستیک به علت کمبود فولات، دیده می‌شود. اما در نزدیک به دو سوم بیماران مبتلا به کمبود شدید کوبالامین نیز دیده می‌شود. نتایج طبیعی کاذب می‌تواند در بیمار مبتلا به کمبود فولات که اخیراً خون دریافت کرده است یا در بیماری که افزایش شمارش رتیکولوسیت دارد، دیده شود. هموسیستئین سرم قبلاً مورد بحث قرار گرفت.

درمان کمبود فولات و کوبالامین

معمولاً اثبات اینکه کمبود کدامیک از دو ویتامین، فولات یا کوبالامین، علت کم‌خونی بوده، امکان‌پذیر است و می‌توان درمان را فقط با ویتامین مورد نظر انجام داد. با این حال، در بیماران شدیداً بدحالی که در بیمارستان بستری می‌شوند، ممکن است لازم باشد که پس از اخذ نمونه‌های خون جهت بررسی سطح فولات و کوبالامین، و نمونه‌برداری از مغز استخوان (اگر ضروری باشد)، درمان با دوزهای زیاد هر دو ویتامین شروع شود. تزریق خون معمولاً ضروری نیست و توصیه نمی‌شود. در صورت نیاز، باید فقط یک یا دو واحد گلبول قرمز متراکم به آهستگی تزریق شود و در صورتی که بیمار نارسایی قلبی داشته باشد، درمان متعارف آن صورت گیرد. برای رفع خطر افت پتاسیم، تجویز مکمل‌های پتاسیم توصیه شده است ولی ضروری نیست. ندرتاً، یک تا دو هفته پس از درمان، یک افزایش بیش از حد در شمارش پلاکت‌ها مشاهده می‌شود. اگر شمارش پلاکتی به بیش از ۸۰۰×۱۰^{۹} در لیتر افزایش یابد درمان ضدپلاکتی مثلاً با آسپرین، باید مد نظر قرار گیرد.

درمان کمبود کوبالامین

معمولاً درمان بیماران مبتلا به کمبود کوبالامین با تزریقات منظم و مادام‌العمر کوبالامین، ضروری است. در بریتانیا شکل بکار رفتهٔ ویتامین، هیدروکسو کوبالامین است. در ایالات متحده، سیانو کوبالامین استفاده می‌شود. در موارد اندکی، علت زمینه‌ای کمبود کوبالامین به‌طور دائم قابل اصلاح است، مثل کرم نواری ماهی، اسپروی تروپیکال، یا حلقهٔ راکد روده‌ای که ناچار به جراحی باشد. شروع درمان با کوبالامین در موارد واضحاً اثبات شدهٔ کم‌خونی مگالوبلاستیک یا ناهنجاری‌های خونی دیگر یا نوروپاتی، که به علت کمبودِ کوبالامین باشد مورد دارد. بیماران با سطح کوبالامین حد مرزی سرم، بدون ناهنجاری‌های خونی یا سایر ناهنجاری‌های مربوط به کمبود کوبالامین، باید، پیگیری شوند تا از عدم پیشرفت کمبود کوبالامین اطمینان حاصل شود. با اینحال، اگر سوءجذب کوبالامین یا افزایش سطح سرمی MMA مشاهده شود، آن‌ها نیز به‌طور منظم تحت درمان با دوز نگهدارندهٔ کوبالامین قرار می‌گیرند. کوبالامین باید به‌طور معمول به همهٔ بیمارانی که تحت معده‌برداری کامل یا برداشت ایلئوم قرار می‌گیرند، تجویز شود. بیمارانی که تحت عمل جراحی کوچک کردن معده[1] برای کنترل چاقی قرار گرفته‌اند یا آن دسته از بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت با مهارکننده‌های پمپ پروتون قرار دارند، باید غربالگری شده و در صورت لزوم درمان جایگزین با کوبالامین دریافت کنند.

جایگزینی کل ذخایر بدن با ۶ تزریق عضلانی هیدروکسوکوبالامین هر بار به میزان ۱۰۰۰μg که در فواصل ۳ تا ۷ روزه انجام می‌گیرد، تکمیل می‌شود. در بیماران مبتلا به نوروپاتی کوبالامین، معمولاً ویتامین به دفعات بیشتر تجویز می‌گردد اما، شواهدی مبنی بر اینکه این روش منجر به پاسخ بهتری می‌گردد در دسترس نیست. واکنش‌هی آلرژیک نادر هستند و اما در صورت وقوع نیاز به حساسیت‌زدایی یا آنتی‌هیستامین یا مصرف گلوکوکورتیکوئید دارند. برای درمان نگهدارنده، تجویز ۱۰۰۰μg هیدروکسوکوبالامین به صورت عضلانی هر سه ماه یکبار رضایت‌بخش است. به علت احتباس ضعیف‌تر سیانو کوبالامین در بدن، عموماً پروتکل‌های درمانی از دوزهای بالاتر با تناوب بیشتر، برای درمان نگهدارنده استفاده می‌کنند. مثلاً ۱۰۰۰μg سیانوکوبالامین به صورت عضلانی هر ماه برای درمان نگهدارنده تجویز می‌شود.

از آنجایی که مقدار اندکی کوبالامین می‌تواند بصورت غیرفعال از طریق مخاطات، حتی در غیاب جذب فیزیولوژیک وابسته به IF جذب شود، به همین دلیل دوزهای خوراکی روزانه (۱۰۰۰-۲۰۰۰μg) سیانو کوبالامین در آنمی وخیم برای جایگزینی و درمان

1- gastric reduction

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

نگهدارنده وضعیت کوبالامین نرمال (برای مثال سوءجذب غذایی کوبالامین) استفاده شده است. درمان زیر زبانی هم، برای کسانی که به علت استعداد خونریزی نمی‌توانند تزریقات مکرر انجام دهند و درمان خوراکی را نیز تحمل نمی‌کنند، توصیه شده است. در صورتی که از درمان خوراکی استفاده شود، پایش پذیرش[1] بیمار، بخصوص در افراد مسن و فراموشکار، بسیار مهم است. این نویسنده درمان وریدی را برای شروع درمان به‌ویژه در آنمی شدید یا حضور نوروپاتی و برای درمان نگهدارنده، ترجیح می‌دهد.

در درمان بیمارانی که سطوح سرمی B_{12} زیر نرمال داشته و میزان MCV طبیعی بوده و هیچ افزایش قطعه‌قطعه شدن نوتروفیلی ندارند، یک آزمایش آنتی‌بادی IF منفی در غیاب آزمایش‌های مربوط به جذب ویتامین B_{12}، مشکل‌آفرین می‌باشد. برخی موارد (شاید ۱۵٪) ممکن است به دلیل کمبود TCI (HC) باشد. اندازه‌گیری هموسیستئین و/یا MMA ممکن است مفید باشد، امّا در غیاب این آزمایش‌ها در صورت طبیعی‌بودن عملکرد معدی ـ رودی، با تکرار آزمایش B_{12} سرم هر ۶ تا ۱۲ ماه، می‌توان تصمیم گرفت که آیا درمان با کوبالامین شروع شود یا نه.

تزریق ویتامین B_{12} در بسیاری بیماری‌ها، اغلب نورولوژیک، علیرغم سطوح سرمی نرمال فولات و B_{12} و شمارش سلول خونی نرمال بدون وجود مطالعه دوسوکور تصادفی استفاده می‌شود. این بیماری‌ها عبارتند از: اسکلروز مولتیپل، سندرم خستگی مزمن، انسفالومیلیت میالژیک (ME). به نظر می‌رسد که هرگونه سودی، مربوط به اثر دارونما از یک تزریق بدون درد است. در ME، درمان خوراکی B_{12} علیرغم فراهم آوردن مقادیر زیاد B_{12} سودمند نبود که از نظریه تأثیر تزریق دارونما به تنهایی حمایت می‌کند.

درمان کمبود فولات

تجویز اسید فولیک با دوزهای خوراکی ۵-۱۵mg/d، رضایت‌بخش است چون که با دادن این دوزهای بسیار بالا، حتی در بیماران با سوءجذب شدید نیز، فولات کافی جذب می‌شود. مدت زمانی که باید درمان ادامه یابد، بستگی به بیماری زمینه‌ای دارد. مرسوم است که درمان به مدت ۴ ماه ادامه یابد چون در این مدت همه گلبول‌های قرمزی که کمبود فولات داشتند از بین رفته و جمعیت گلبول‌های قرمز غنی از فولات جایگزین آنها شده است.

قبل از تجویز دوزهای بالای اسید فولیک، باید کمبود کوبالامین رد شده یا اصلاح شود وگرنه ممکن است، علی‌رغم اصلاح کم‌خونیِ کمبود کوبالامین با دادن اسید فولیک، نوروپاتی کوبالامین عارض شود. با اینحال، مطالعات در ایالات متحده نشان می‌دهد که از زمان غنی‌سازی غذا با اسید فولیک، تعداد افرادی که سطح کوبالامین سرم پایین دارند ولی کم‌خونی ندارند، افزایش نیافته است. اما نمی‌دانیم که آیا در بروز نوروپاتی کوبالامین تغییری ایجاد شده یا خیر.

زمانی که بیماری زمینه‌ای عامل کمبود فولات قابل اصلاح نیست و احتمال عود کمبود فولات وجود دارد، درمان طولانی مدت با اسید فولیک ضروری است. این حالت برای مثال در بیماران دیالیزی مزمن یا کم‌خونی‌های همولیتیک رخ می‌دهد. اگر انتروپاتی بوجود آمده در اثر گلوتن به رژیم غذایی فاقد گلوتن پاسخ ندهد نیز درمان طولانی‌مدت با اسید فولیک ضرورت دارد. زمانی که کمبود خفیف ولی مزمن فولات وجود دارد، پس از اصلاح کمبود با اسید فولیک طی یک دورهٔ کوتاه، تلاش برای بهبود تغذیه ارجح است. در هر بیماری که درمان طولانی‌مدت اسید فولیک دریافت می‌دارد، اندازه‌گیری کوبالامین سرم در فواصل زمانی منظم (مثلاً سالی یک مرتبه) برای رد کمبود کوبالامین همزمان، اهمیت دارد.

اسید فولینیک (۵- فرمیل-THF) این یک شکل پایدار از فولات کاملاً احیاء شده است. این ترکیب بصورت خوراکی یا تزریقی، برای غلبه بر اثرات سمی متوترکسات یا سایر مهارکننده‌های DHF ردوکتاز، تجویز می‌شود.

اسید فولیک پیشگیرانه

اسید فولیک پیشگیرانه در بیماران دیالیزی مزمن و تغذیه‌های وریدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اسید فولیک پروفیلاکتیک برای کاهش سطوح هموسیستئین و جلوگیری از بیماری قلبی عروقی و برای عملکرد شناختی در افراد مسن مصرف می‌گردد، اما هیچ داده محکمی برای سودمندی این یافته‌ها وجود ندارد.

1- compliance

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بارداری در بیش از ۷۰ کشور (اما نه در اروپا) با اسید فولیک (موجود در حبوبات و گندم) غنی‌سازی می‌شود تا خطر NTD را کاهش دهند. با این حال، ۴۰۰ μg اسید فولیک روزانه باید قبل و در طول حاملگی به عنوان مکمل جهت پیشگیری از آنمی مگالوبلاستیک و کاهش بروز NTD حتی در کشورهای دارای غنی‌سازی رژیم غذایی، داده شود.

سطوح غنی‌سازی تا ۴۰۰ μg روزانه در شیلی است اما در بیشتر کشورها به ۲۰۰ μg نزدیک‌تر است. مطالعات در اوایل بارداری کاهش محسوس پذیرش مکمل‌های اسید فولیک را نشان داد که بر سودمندی غنی‌سازی غذایی تأکید دارد. مکمل اسید فولیک بروز نقایص تولد در نوزادان مادران دیابتی را کم می‌کند. در زنانی که جنین قبلی مبتلا به NTD داشته‌اند، 5mg روزانه از زمان شک به بارداری تا تمام مرحله بارداری توصیه می‌شود.

شیرخوارگی و کودکی بروز کمبود فولات در نوزادان نارس خیلی کوچک، در ۶ هفتهٔ اول زندگی، به قدری شایع است که اسید فولیک (مثلاً 1mg/d) باید به‌طور معمول به آنهایی که وزن زمان تولدشان زیر 1500g است، داده شود. نوزادان نارس درشت‌تری نیز که به تعویض خون نیاز دارند یا دچار مشکلات تغذیه‌ای، عفونت یا اسهال و استفراغ می‌شوند، باید اسید فولیک دریافت کنند.

در حال حاضر سازمان بهداشت جهانی توصیه می‌کند مکمل‌های آهن و اسید فولیک، در کودکان کشورهایی که کمبود آهن در آنها شایع بوده و مرگ‌ومیر کودکان به علت بیماری‌های عفونی بالاست، به طور معمول تجویز شود. با اینحال، برخی مطالعات حاکی از آن است که چنین رویکردی، در مناطقی که ابتلا به مالاریا بالاست، می‌تواند میزان بروز بیماری شدید و مرگ را افزایش دهد. به نظر می‌رسد حتی در مناطقی که مالاریا نادر است این رویکرد هیچگونه ارزشی برای افزایش میزان بقا نداشته باشد.

کم‌خونی مگالوبلاستیک بدون ارتباط با کمبود کوبالامین یا فولات یا تغییر متابولیسم

این حالت می‌تواند توسط بسیاری از داروهای ضدمتابولیسم (مثل هیدروکسی اوره، سیتوزین آرابینوزاید[1]، ۶-مرکاپتوپورین)، که تکثیر DNA را مهار می‌کنند، ایجاد شود. داروهای نوکلئوزیدی ضدویروسی که در درمان عفونت HIV به کار می‌روند نیز می‌توانند ماکروسیتوز و تغییرات مگالوبلاستی در مغز استخوان ایجاد کنند. در بیماری نادر اروتیک اسیداوری، دو آنزیم پشت سرهم در ساخت پورین، دچار نقص هستند. این بیماری به درمان با یوریدین[2]، که مسیر مسدود را دور می‌زند، پاسخ می‌دهد. در کم‌خونی مگالوبلاستیک قابل درمان با تیامین، یک نقص ژنتیکی در ژن [سازندهٔ] ناقل تیامین با میل ترکیبی بالا (SLC19A2) وجود دارد. این نقص، به علت اختلال در فعالیت ترانس کتولاز باعث ساخت RNA ریبوز معیوب می‌شود. ترانس کتولاز، یک آنزیم وابسته به تیامین در چرخهٔ پنتوز است. این عوامل منجر به کاهش ساخت اسید نوکلئیک می‌شوند. این بیماری می‌تواند با دیابت قندی و کری و وجود تعداد زیادی سیدروبلاست‌های حلقه‌ای در مغز استخوان همراه باشد. توضیح روشنی برای ایجاد تغییرات مگالوبلاستی در مغز استخوان برخی بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید حاد و میلو دیسپلازی وجود ندارد.

۱۲۹ کم‌خونی‌های همولیتیک و کم‌خونی در اثر خونریزی حاد

Lucio Luzzatto

تعاریف

یکی از مشخصات ویژه گلبول‌های قرمز، داشتن طول عمر محدود است. از این‌رو، یک طبقه‌بندی منطقی، با توجه به زمان برای کم‌خونی‌ها شامل سه گروه می‌شود: (۱) کاهش تولید گلبول‌های قرمز، (۲) افزایش تخریب گلبول‌های قرمز و

1- cytosine arabinoside 2- uridine

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

(۳) خونریزی حاد. کاهش تولید گلبول‌های قرمز در فصل‌های ۱۲۶، ۱۲۸ و ۱۳۰ بحث شده‌اند. در این فصل، افزایش تخریب گلبول‌های قرمز و خونریزی حاد، مورد بحث قرار می‌گیرند.

تمام بیماران مبتلا به کم‌خونی ناشی از افزایش تخریب گلبول‌های قرمز یا خونریزی حاد یک جزء مهم مشترک دارند: کم‌خونی از مصرف بیش از حد گلبول‌های قرمز خون محیطی ناشی می‌شود در حالی که ذخیرهٔ سلول‌های مغز استخوان معمولاً نرمال است (در واقع معمولاً افزایش یافته است) از سوی دیگر از دست رفتن فیزیکی گلبول‌های قرمز از جریان خون ـ که در اکثر موارد به معنی از دست رفتن گلبول‌های قرمز از بدن نیز می‌باشد مانند آنچه در خونریزی حاد رخ می‌دهد ـ اساساً با تخریب گلبول‌های قرمز در داخل بدن متفاوت است (مانند آنمی همولیتیک). بنابراین جنبه‌های بالینی و پاتوفیزیولوژی کم‌خونی در این دو گروه از بیماران کاملاً متفاوت است و به‌طور جداگانه مورد بحث قرار خواهد گرفت.

کم‌خونی‌های همولیتیک

با درنظر گرفتن بیماریزایی اولیه، کم‌خونی به علت افزایش تخریب گلبول‌های قرمز، یا کم‌خونی‌های همولیتیک[1] (HAs) می‌توانند ارثی یا اکتسابی باشند. از نقطه نظر بالینی، کم‌خونی‌ها ممکن است حادتر یا مزمن‌تر باشند و از خفیف تا بسیار شدید متغیر هستند. محل همولیز می‌تواند عمدتاً داخل عروقی یا خارج عروقی باشد. با توجه به مکانیسم همولیز، کم‌خونی‌های همولیتیک می‌توانند به علت‌های داخل گویچه‌ای *(Intracorpuscular)* یا خارج گویچه‌ای *(extracorpuscular)* ایجاد شوند (جدول ۱-۱۲۹). به هر حال، قبل از مرور تک‌تک انواع کم‌خونی‌های همولیتیک، طرح آنچه بین آنها مشترک است، مناسب خواهد بود.

ویژگی‌های کلی بالینی و آزمایشگاهی

تظاهر بالینی بیمار مبتلا به کم‌خونی، تا حد زیادی تحت تأثیر شروع حاد یا تدریجی آن می‌باشد و کم‌خونی همولیتیک از این قاعده مستثنی نیست. یک بیمار مبتلا به کم‌خونی خودایمن[2] یا فاویسم[3] می‌تواند یک فوریت طبی قلمداد شود در حالی‌که بیمار مبتلا به اسفروسیتوز ارثی خفیف یا بیماری آگلوتینین سرد ممکن است پس از گذشت سال‌ها تشخیص داده شود. این موضوع بیشتر به توانایی قابل ملاحظهٔ بدن برای سازگاری با کم‌خونی، هنگامی که

جدول ۱-۱۲۹ طبقه‌بندی کم‌خونی‌های همولیتیک[a]

	نقایص داخل گویچه‌ای	عوامل خارج گویچه‌ای
ارثی	هموگلوبینوپاتی‌ها آنزیموپاتی‌ها نقایص غشا ـ اسکلت سلولی	سندرم همولیتیک اورمیک فامیلی (آتیپیک)
اکتسابی	هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)	تخریب مکانیکی (میکروآنژیوپاتی) مواد سمی داروها عوامل عفونی خودایمنی

a. بین علل ارثی و نقایص داخل گویچه‌ای یک ارتباط قوی وجود دارد، چون این نقایص به علت جهش‌های ارثی بوجود می‌آیند؛ تنهااستثنا PNH است، چون نقص به علت یک جهش پیکریِ (somatic) اکتسابی بوجود می‌آید. همچنین بین علل اکتسابی و عوامل خارج گویچه‌ای ارتباط قوی وجود دارد زیرا این عوامل اغلب خارجی هستند؛ تنها استثنا سندرم همولیتیک اورمیک خانوادگی است (HUS، اغلب دلالت بر سندرم همولیتیک اورمیک آتیپیک دارد). چون در اینجا یک ناهنجاری باعث فعال‌شدن بیش از حد کمپلمان شده، که با تولید مجموعه تهاجم غشایی قادر به واردکردن آسیب شدید به سلول‌های طبیعی است.

پیشرفت آن به آهستگی صورت می‌گیرد، بستگی دارد (فصل ۷۷).

آنچه کم‌خونی همولیتیک را از سایر کم‌خونی‌ها افتراق می‌دهد، علایم و نشانه‌هایی است که مستقیماً از خود همولیز ناشی می‌شوند (جدول ۲-۱۲۹). از نظر بالینی، نشانهٔ اصلی یرقان است؛ ضمناً، ممکن است بیمار تغییر رنگ ادرار را نیز ذکر کند. در بسیاری از موارد در کم‌خونی همولیتیک، طحال بزرگ می‌شود چون جایگاه ترجیحی همولیز است؛ در برخی موارد ممکن است کبد نیز بزرگ شده باشد. در همهٔ اشکال شدید کم‌خونی‌های مادرزادی، تغییرات اسکلتی، به علت فعالیت بیش از حد مغز استخوان، ممکن است دیده شود (گرچه هرگز به شدت تغییرات بیماران تالاسمی نیستند).

ویژگی‌های آزمایشگاهی کم‌خونی همولیتیک به این موارد مربوط است: (۱) خود همولیز به تنهایی (۲) پاسخ خونسازی مغز استخوان. به طور معمول همولیز بیلی‌روبین غیرکونژوگه و آسپارتات ترانس‌آمیناز (AST) سرم را بالا می‌برد؛ اوروبیلینوژن هم در ادرار و هم در مدفوع افزایش

1- hemolytic anemias
2- autoimmune
3- favism

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۱۲۹ برخی ویژگی‌های شایع اختلالات همولیتیک

معاینهٔ عمومی	یرقان، رنگ‌پریدگی
سایر یافته‌های معاینهٔ بالینی	طحال ممکن است بزرگ شده باشد؛ برآمدگی جمجمه در موارد مادرزادی شدید دیده می‌شود.
هموگلوبین	طبیعی تا به شدت کاهش یافته
MCV, MCH	معمولاً افزایش یافته
رتیکولوسیت‌ها	افزایش یافته
بیلی‌روبین	افزایش یافته (بیشتر غیرکونژوگه)
LDH	افزایش یافته (در همولیز داخل عروقی تا ۱۰ برابر مقدار طبیعی)
هاپتوگلوبین	کاهش یافته یاوجود ندارد (اگر بخشی از همولیز داخل عروقی است)

توضیح: MCV، حجم متوسط گویچه‌ای؛ MCH، هموگلوبین متوسط گویچه‌ای؛ LDH، لاکتات دهیدروژناز.

می‌یابد. اگر همولیز عمدتاً داخل عروقی باشد، نشانهٔ آشکار آن وجود هموگلوبین در ادرار[1] است (اغلب همراه با هموسیدرین در ادرار[2] می‌باشد)؛ در سرم هموگلوبین و لاکتات دهیدروژناز (LDH) افزایش یافته و هاپتوگلوبین کاهش یافته است. برعکس، سطح بیلی‌روبین سرم طبیعی یا اندکی افزایش یافته است. نشانهٔ اصلی پاسخ خونسازی توسط مغز استخوان، افزایش تعداد رتیکولوسیت‌ها است (آزمایشی که بسیاری مواقع در بررسی اولیهٔ بیمار مبتلا به کم‌خونی نادیده گرفته می‌شود). معمولاً این افزایش هم در درصد رتیکولوسیت‌ها (رقمی که به‌طور شایع‌تری ذکر می‌گردد) و هم در شمارش مطلق رتیکولوسیت‌ها (معیار دقیق‌تر) منعکس می‌باشد. افزایش تعداد رتیکولوسیت‌ها با افزایش حجم گویچه‌ای متوسط[3] (MCV) در شمارش خون همراه است. این یافته با دیدن ماکروسیت‌ها در گسترهٔ خون محیطی مشخص می‌شود. همچنین در خون محیطی پلی‌کرومازی[4] و گاهی گلبول‌های قرمز هسته‌دار دیده می‌شوند. در بیشتر موارد، انجام آسپیراسیون مغز استخوان جهت بررسی تشخیصی، ضرورتی ندارد؛ اما اگر انجام شود، هیپرپلازی ردهٔ اریتروئید را نشان خواهد داد. در عمل، همین که به یک کم‌خونی همولیتیک مشکوک شدیم، معمولاً، انجام آزمایشات اختصاصی، برای تشخیص دقیق نوع خاص کم‌خونی همولیتیک، ضروری خواهند بود.

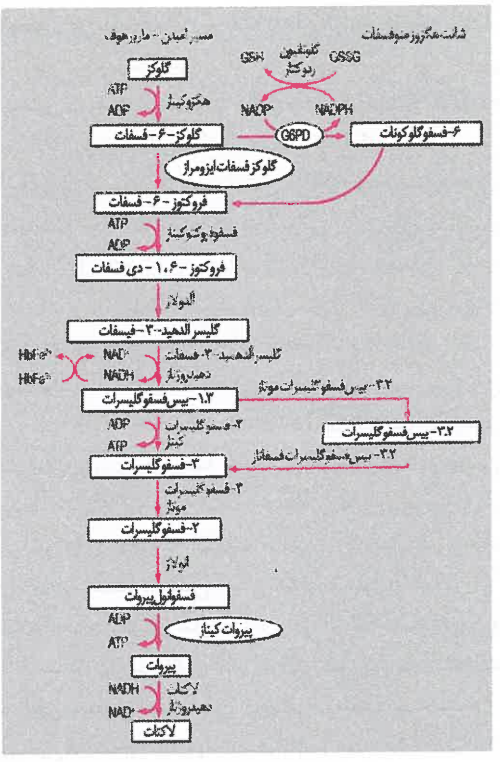
پاتوفیزیولوژی عمومی

گلبول قرمز بالغ، حاصل مسیر تکاملی است که پدیدهٔ تمایز[5] در آن به انتها رسیده است. توالی منظم وقایع، تغییرات همزمانی را باعث می‌شود که از آن طریق تجمّع تدریجی مقادیر عظیم هموگلوبین در سیتوپلاسم (به میزان نهایی ۳۴۰g/L یعنی حدود ۵ میلی‌مول) با از دست دادن تدریجی اندامک‌ها[6] و قابلیت‌های زیست‌ساختی[7] سلول، به‌طور همگام پیش می‌رود. در انتها، سلول اریتروئید تحت فرآیندی با مشخصات آپوپتوز قرار می‌گیرد که شامل پیکنوز و از دست رفتن واقعی هسته می‌باشد. با این وجود، نتیجهٔ نهایی، بیشتر نوع دوستانه[8] است تا خودکشی؛ جسم سیتوپلاسمی، به جای از هم پاشیدن، اکنون قابلیت تأمین اکسیژن برای همهٔ سلول‌ها در موجود زندهٔ انسانی، برای حدود ۱۲۰ روز باقیمانده از طول "عمر" گویچهٔ سرخ را کسب کرده است.

به عنوان دستاورد این روند منحصر به فرد در تمایز و بلوغ، مسیر سوخت و ساز واسطه‌ای در گلبول‌های قرمز بالغ به نحو مؤثری کوتاه شده است (شکل ۱-۱۲۹)؛ برای مثال، با از دست‌رفتن میتوکندری‌ها (از طریق روند خودخوری فیزیولوژی[9]) فسفرداکردن اکسایشی[10] به واسطهٔ سیتوکروم از بین رفته است. بنابراین، گلیکولیز بی‌هوازی برای تولید آدنوزین سه فسفاته (ATP) هیچ پشتیبانی ندارد. [جایگزین دیگری برای روش بیهوازی تولید انرژی در سلول وجود ندارد ـ مترجم]. همچنین، با از دست رفتن ریبوزوم‌ها، ظرفیت ساخت پروتئین از بین رفته است. این مسأله، دستگاه سوخت‌وساز محدود سلول را در معرض خطر قرار می‌دهد زیرا، همانند اغلب سلول‌های دیگر، هر جزء پروتئینی که خراب می‌شود دیگر قابل جایگزینی نیست؛ و در واقع، با بالارفتن سن گلبول قرمز، فعالیت بیشتر آنزیم‌ها به تدریج کاهش می‌یابد. در همین زمان، در حین گردش خون طولانی‌مدت آنها، اجزاء مختلف سلول قرمز، به صورت اجتناب‌ناپذیری دچار آسیب تجمعی می‌شوند، در سلول‌های پیر، مولکول‌های باند ۳ پروتئین غشا (ادامه بحث و شکل ۱-۱۲۹ را ببینید) بر روی قلمرو (Domain) داخل سلولی‌شان همی‌کروم‌های محدود دارند و تمایل به جمع شدن دارند. اکنون اینها

1- hemoglobinuria
2- hemosiderinuria
3- mean corpuscular volume
4- polychromasia
5- differentiation
6- organelles
7- biosynthetic
8- altruistic
9- physiologic autophagy
10- oxidative phosphorylation

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۲۹. متابولیسم RBC. مسیر امبدن - میرهوف (Embden-Meyerhof) (گلیکولیز) برای انرژی و حفاظت از غشا، ATP تولید می‌کند. تولید NADPH، هموگلوبین را در حالت احیا نگه می‌دارد. شانت هگزوز منوفسفات، NADPH تولید می‌کند که برای احیا کردن گلوتاتیون مصرف می‌شود. گلوتاتیون، گویچهٔ سرخ را در مقابل آسیب اکسیدان محافظت می‌کند. تنظیم سطح ۳و۲- بیس‌فسفوگلیسرات، عامل تعیین‌کنندهٔ مهمی برای تمایل هموگلوبین به اکسیژن است. حالت‌های نقص آنزیمی به ترتیب شیوع: گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD)> پیروات کیناز > گلوکز -۶- فسفات ایزومراز > نقایص نادر آنزیم‌های دیگر در مسیر. نقایص آنزیمی شایع‌تر داخل دایره قرار داده شده‌اند.

به آنتی‌بادی IgG ضد باند ۳ (که در اکثر افراد هست) و کمپلمان C_3 متصل می‌شوند. بنابراین اپسونیزه می‌شوند و با فاگوسیتوز توسط سیستم رتیکولواندوتلیال برداشته می‌شوند.

پیامد دیگر سادگی گلبول‌های قرمز این است که دامنه بسیار محدودی در تحمل شرایط سخت دارند. در اصل، هرگونه نارسایی سوخت‌وساز در نهایت به آسیب ساختمانی غشاء یا نارسایی پمپ کاتیون منجر خواهد شد. در هر دو حالت، طول عمر گلبول قرمز کاهش می‌یابد که این، تعریف اختلال همولیتیک می‌باشد. اگر سرعت تخریب گلبول قرمز از توانایی مغز استخوان برای تولید گلبول‌های قرمز بیشتر، فراتر رود، اختلال همولیتیک به صورت کم‌خونی همولینیک تظاهر می‌یابد.

بنابراین، روند پاتوفیزیولوژیک مشترک تمام کم‌خونی‌های همولیتیک، افزایش بازگردش گلبول قرمز است و در بسیاری موارد کم‌خونی همولیتیک، این روند حداقل تا بخشی به علت تسریع روند پیری است که قبلاً شرح داده شد. استاندارد طلایی برای اثبات کاهش طول عمر گویچه‌های سرخ (در مقایسه با مقدار طبیعی در حدود ۱۲۰ روز)، انجام مطالعهٔ بقای گویچهٔ سرخ[1] می‌باشد. این مطالعه با نشان‌دار کردن گویچه‌های سرخ توسط کروم ۵۱ (^{51}Cr) و اندازه‌گیری فعالیت پرتوافشانی[2] باقیمانده طی چند روز یا چند هفته، صورت می‌گیرد. با اینحال، این آزمایش کلاسیک در تعداد اندکی از مراکز در دسترس بوده و ندرتاً ضروری است. اگر واقعهٔ همولیتیک گذرا باشد، معمولاً باعث هیچ پیامد طولانی مدتی نمی‌شود. به استثنای اینکه نیاز به عوامل خونساز به ویژه اسید فولیک افزایش می‌یابد. با اینحال، اگر همولیز راجعه یا پایدار باشد، افزایش تولید بیلی‌روبین، تشکیل سنگ‌های صفراوی را تسهیل می‌کند. چنانچه مرسوم است، اگر قسمت قابل توجه همولیز، در طحال صورت گیرد، بزرگی طحال به عنوان یک صفت بارز در آمده و هیپراسپلنیسم عارض می‌شود، که نتیجهٔ آن کاهش نوتروفیل‌ها و/یا کاهش پلاکت‌ها می‌باشد.

افزایش بازگردش گویچه‌های سرخ، پیامدهای سوخت‌وساز را نیز در پی دارد. در افراد عادی، آهن گویچه‌های سرخ فرسوده، به شکلی بسیار کارآمد، توسط بدن بازیافت‌می‌شود؛ در صورتی که در همولیز داخل عروقی مزمن، دفع مداوم هموگلوبین در ادرار، منجر به از دست رفتن مقدار قابل‌ملاحظه‌ای آهن خواهد شد که نیازمند جایگزینی است. برعکس، در همولیز خارج عروقی مزمن، اضافه‌بار[3] آهن شایع‌تر است، بخصوص اگر بیمار نیازمند انتقال خون‌های مکرر باشد. اضافه‌بار مزمن آهن منجر به هموکروماتوز ثانویه خواهد شد. این مسأله به خصوص باعث آسیب کبدی و نهایتاً سیروز و نیز آسیب قلبی و در نهایت نارسایی قلبی خواهد شد.

1- red cell survival study 2- radioactivity
3- overload

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

همولیز جبران شده در مقابل کم‌خونی همولیتیک

تخریب گلبول قرمز محرکی قوی برای خونسازی است، که به واسطهٔ اریتروپویتین (EPO) تولید شده توسط کلیه انجام می‌شود. این سازوکار به قدری کارآمد است که در بسیاری موارد افزایش برون‌ده گویچه‌های سرخ از مغز استخوان کاملاً معادل تخریب گویچه‌های سرخ می‌باشد. در چنین مواردی می‌گوییم همولیز جبران شده[1] است. پاتوفیزیولوژی همولیز جبران شده درست مثل آنچه توضیح داده شد می‌باشد. با این تفاوت که کم‌خونی وجود ندارد. از نقطه نظر تشخیصی این مفهوم اهمیت دارد، زیرا یک فرد با بیماری همولیتیک، حتی از نوع ارثی، ممکن است بدون کم‌خونی تظاهر یابد. اهمیت دیگر این مسأله از نقطه نظر درمانی می‌باشد، زیرا همولیز جبران شده ممکن است در شرایط خاصی به حالت "عدم جبران[2]" بدل شود، یعنی به‌طور ناگهانی کم‌خونی ظاهر شود. برای مثال این شرایط خاص عبارتند از: بارداری، کمبود فولات، نارسایی کلیوی که با تولید کافی EPO تداخل کند. ویژگی کلی دیگر کم‌خونی‌های همولیتیک مزمن زمانی دیده می‌شود که یک عامل تداخل‌کننده، برای مثال یک عفونت حاد، خونسازی را سرکوب کند. زمانی که این اتفاق رخ دهد، با توجه به میزان افزایش یافتهٔ بازگردش گویچه‌های سرخ، به‌طور قابل پیش‌بینی تأثیر آن بسیار برجسته‌تر از زمانی خواهد بود که فرد دچار همولیز نیست. مثال بسیار برجستهٔ آن، عفونت با پارووویروس B_{19} می‌باشد که ممکن است باعث افت نسبتاً شدید هموگلوبین شود. اغلب به این واقعه بحران آپلاستیک اطلاق می‌گردد.

کم‌خونی‌های همولیتیک ارثی

سه جزء اصلی در گلبول قرمز وجود دارد: (۱) هموگلوبین (۲) مجموعهٔ غشاء ـ اسکلت سلولی و (۳) دستگاه سوخت‌وساز که موارد ۱ و ۲ را در نظمی عملکردی حفظ می‌کند. بیماری‌های به وجود آمده در اثر ناهنجاری‌های هموگلوبین در فصل ۱۲۷ مورد بحث قرار گرفته‌اند. در اینجا دربارهٔ دو مورد آخر بحث می‌شود.

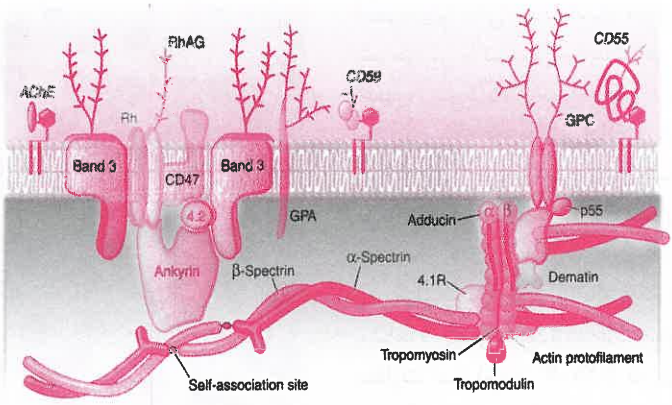
کم‌خونی‌های همولیتیک به علت ناهنجاری‌های مجموعهٔ غشا ـ اسکلت سلولی

جزئیات ساختاری گلبول قرمز پیچیده است اما طرح پایهٔ آن نسبتاً ساده است (شکل ۲-۱۲۹). غشای چربی دو لایه که کلسترول و فسفولیپید را نیز در خود جای داده است حاوی تعدادی پروتئین می‌باشد که عرض غشا را طی کرده و جایگاه[3] خلال غشایی آب‌گریزشان درون غشا جای گرفته است. بیشتر این پروتئین‌ها به هر دو سوی خارج و داخل سلول گسترده شده‌اند. پروتئین‌های دیگر از طریق تکیه‌گاهی[4] از جنس گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) به غشا محکم شده‌اند، و آنها فقط یک واحد ساختمانی خارج سلولی دارند. و شامل کانال‌های یونی، گیرنده برای اجزای کمپلمان، گیرنده برای دیگر لیگاندها هستند. فراوان‌ترین این پروتئین‌ها گلیکوفورین[5]ها و اصطلاحاً باند ۳، که یک ناقل آنیونی است، می‌باشند. واحدهای ساختمانی خارج سلولی بسیاری از این پروتئین‌ها به شدت گلیکوزیله هستند، و شاخص‌های آنتی‌ژنی بر روی خود حمل می‌کنند که با گروه‌های خونی مطابقت دارد. در زیر غشا و مماس با آن، شبکه‌ای از پروتئین‌های دیگر، که اسکلت سلولی را تشکیل می‌دهند، قرار گرفته است. پروتئین اصلی اسکلت سلولی اسپکترین[6] است، که واحد اصلی سازندهٔ آن دیمر[7] از آلفا- اسپکترین و بتا- اسپکترین می‌باشد. غشا به طور فیزیکی به اسکلت سلولی متصل است. این اتصال توسط دستهٔ سوم از پروتئین‌ها (شامل آنکیرین[8] و اصطلاحاً باند ۴/۱ و باند ۴/۲) صورت می‌گیرد که دو ساختار را از نزدیک به هم متصل می‌کنند.

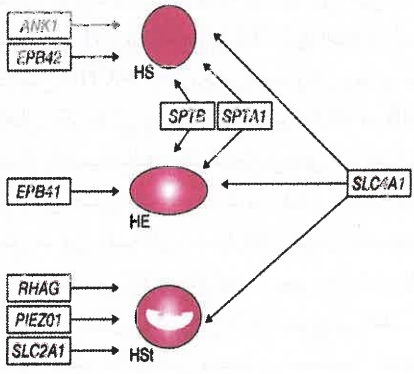
ضرورت یکپارچه بودن مجموعهٔ غشاء ـ اسکلت سلولی چنان است که تعجب‌آور نخواهد بود، اگر، ناهنجاری تقریباً هر کدام از اجزای آن موجب اختلال یا از هم گسیختگی شده و باعث نقص ساختمانی شود، که در نهایت به همولیز منجر خواهد شد. این ناهنجاری‌ها تقریباً همواره جهش‌های ارثی هستند و بنابراین بیماری‌های مجموعهٔ غشاء ـ اسکلت سلولی به طبقهٔ کم‌خونی‌های همولیتیک ارثی تعلق دارند. گلبول‌های قرمز قبل از تخریب اغلب تغییرات کم‌وبیش خاص ریخت‌شناختی بروز می‌دهند که شکل دیسک مقعرالطرفین[9] عادی آنها را دچار تغییر می‌کند. به همین دلیل، بیشتر بیماری‌های این گروه به مدت بیش از یک قرن به عنوان اسفروسیتوز ارثی *(HS)* و الیپتوسیتوز ارثی *(HE)* شناخته شده‌اند. در طی ۲۰ سال گذشته اساس مولکولی آنها

1- compensated
2- decompensated
3- domain
4- anchor
5- glycophorins
6- spectrin
7- dimer
8- ankyrin
9- biconcave disc

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۲-۱۲۹. غشای گویچهٔ سرخ. در این شکل، بین دو لایه چربی چندین پروتئین غشایی دیده می‌شود: از آنها باند ۳ (AE1 ← تعویض‌کنندهٔ آنیون ۱) فراوان‌ترین است. دیمرهای $\alpha-\beta$ اسپکترین که بیشتر اسکلت سلولی را تشکیل می‌دهند و چندین پروتئین (مثلاً آنکیرین) که غشاء را به اسکلت سلولی متصل می‌کند. به علاوه مانند پروتئین‌های متصل به GP1، استیل کولین ترانسفراز و دو پروتئین تنظیمی کمپلمان CD59 و CD55 دیده می‌شوند. شکل (غیرواقعی) پروتئین متصل GP1 نشان می‌دهد که می‌توانند از یکدیگر متفاوت باشند و برخلاف دیگر پروتئین‌های غشاء که نشان داده شده‌اند تمام زنجیره پلی‌پپتیدی، خارج سلولی است. خطوط شاخه‌شاخه، قسمت کربوهیدرات پروتئین را نشان می‌دهد. مولکول‌ها در مقیاس یکسان طراحی شده‌اند. توضیحات اضافه در متن یافت شود.



شکل ۳-۱۲۹. اسفروسیتوز ارثی (HS)، الیپتوسیتوز ارثی (HE) و استوماتوسیتوز ارثی (HSt) سه شکل متمایز آنمی همولیتیک ارثی هستند. مشخص شده که هریک می‌تواند از جهش یکی از چندین ژن مسئول ایجاد شوند و جهش‌های متفاوت از یک ژن می‌توانند یک شکل یا شکل دیگر را ایجاد کنند.

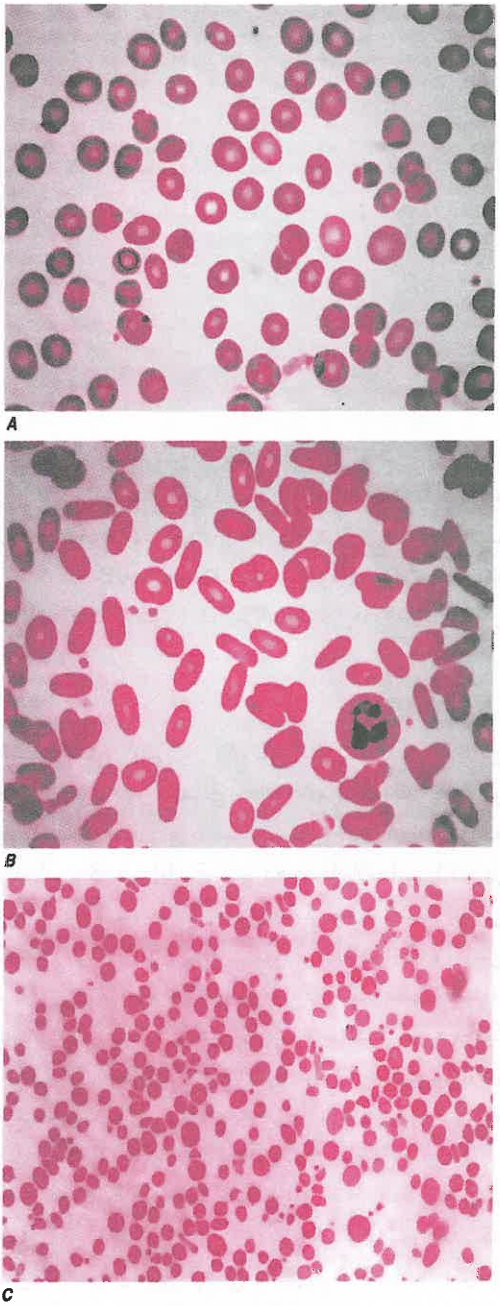
اسفروسیتوز ارثی یک نوع تقریباً شایع کم‌خونی همولیتیک با بروز تخمینی حداقل ۱ مورد در هر ۵۰۰۰ نفر می‌باشد. شناسایی آن به مینکووکسی و شوفارد[1] نسبت داده شده است که در پایان قرن نوزدهم، خانواده‌هایی را که در آن‌ها اسفروسیتوز زیاد در خون محیطی وجود داشت، گزارش کردند (شکل ۴۸-۱۲۹). به علاوه، مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که گویچه‌های سرخ به‌طور غیرعادی مستعد تخریب در محیط های هیپوتونیک هستند؛ در واقع وجود شکنندگی اسمزی[2] به آزمایش اصلی تشخیصی برای اسفروسیتوز تبدیل شد. امروزه می‌دانیم که این بیماری، به صورتی که تعریف شده، از لحاظ ژنتیکی ناهمگن[3] می‌باشد، یعنی عامل آن می‌تواند جهش‌های مختلف در یکی از چندین ژن باشد(جدول ۳-۱۲۹). در حالی که به‌طور کلاسیک توارث اسفروسیتوز ارثی، اتوزوم غالب است (بیمار هتروزیگوت می‌باشد)، برخی اشکال شدید بیماری در واقع اتوزوم مغلوب هستند (بیمار هموزیگوت است).

مشخص شده است هر دو اختلال از جهش در چندین ژن با هم‌پوشانی قابل توجه ناشی می‌شوند (شکل ۳-۱۲۹).

تظاهرات بالینی و تشخیص طیف شدت بالینی

1- Minkowksy & Chauffard
2- osmotic fragility
3- heterogenous

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۴-۱۲۹. گسترهٔ خون محیطی بیماران مبتلا به ناهنجاری‌های غشا - اسکلت سلولی. A. اسفروسیتوز ارثی **B.** الیپتوسیتوز ارثی، هتروزیگوت **C.** الیپتوسیتوز، با جهش هر دو الل ژن آلفا- اسپکترین.

اسفروسیتوز ارثی وسیع است. موارد شدید می‌توانند در شیرخوارگی با کم‌خونی شدید تظاهر یابند، در حالی‌که موارد خفیف در بزرگسالان جوان یا حتی دیرتر در طول زندگی بروز می‌کنند. یافته‌های بالینی اصلی زردی، طحال بزرگ و اغلب سنگ صفرا است درواقع ممکن است که پیداکردن سنگ صفرا در یک فرد جوان شروع‌کننده بررسی‌های تشخیصی باشد.

متغیر بودن تظاهرات بالینی که در میان این بیماران مشاهده می‌شود، عمدتاً به علت ضایعات مولکولی زمینه‌ای متفاوت است (جدول ۳-۱۲۹). نه تنها جهش‌های چندین ژن درگیر هستند، بلکه جهش‌های جداگانهٔ یک ژن نیز می‌توانند تظاهرات بالینی بسیار متفاوتی ایجاد کنند. در موارد خفیف‌تر، همولیز اغلب جبران شده است (بالا را ببینید)، و این موضوع می‌تواند عامل تغییرات حتی در یک بیمار واحد شود، به خاطر این واقعیت که بیماری‌های همزمان (مثلاً عفونت، حاملگی) باعث عدم جبران می‌شوند. کم‌خونی معمولاً نرموسیتی است، و ریخت‌شناسی خاصی دارد که بیماری نامش را از آن گرفته است. افزایش غلظت هموگلوبین گویچه‌ای (MCHC) در شمارش خون معمول، باید شک به HS را برانگیزد زیرا HS تنها اختلالی است که این افزایش MCHC در آن رخ می‌دهد. زمان زیادی بارز بود که طحال یک نقش ویژه با مکانیسم دوگانه در HS ایفا می‌کند. از یک‌سو، مانند دیگر کم‌خونی‌های همولیتیک، خود طحال محل اصلی تخریب است و از سوی دیگر، انتقال از گردش خون طحالی، سلول‌های قرمز آسیب‌دیده را اسفروسیتیک‌تر می‌کند و بنابراین از بین بردن‌شان را حتی اگر تخریب در محل دیگری رخ داده، تسریع می‌کند.

وقتی سابقهٔ خانوادگی وجود دارد، معمولاً تشخیص براساس ظاهر آنمی همولیتیک و مورفولوژی معمول سلول قرمز آسان است با این حال، ممکن است حداقل به دو دلیل، هیچ سابقهٔ خانوادگی وجود نداشته باشد: (۱) بیمار ممکن است یک جهش نوپدید[1] داشته باشد، یعنی جهشی که در سلول زایای[2] یکی از والدین اتفاق افتاده یا درست پس از تشکیل تخم[3] رخ داده باشد؛ و (۲) بیمار ممکن است شکل مغلوب اسفروسیتوز را داشته باشد (جدول ۳-۱۲۹).

در این موارد، بررسی‌های آزمایشگاهی گسترده‌تر شامل شکنندگی اسمزی، تست لیز اسید گلیسرول، تست اتصال

1- de novo
2- germ cell
3- zygote

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۳-۱۲۹ بیماری‌های ارثی غشا - اسکلت سلولی گلبول‌های قرمز

ژن	موقعیت کروموزومی	پروتئین تولید شده	بیماری‌ها با جهش‌های خاص (توارث)	توضیحات
SPTA-1	1q22-q23	آلفا- اسپکترین	HS (مغلوب) HE (غالب)	نادر جهش‌های این ژن عامل حدود ۶۵٪ موارد HE می‌باشد. اشکال شدیدتر ممکن است به علت وجود همزمان الل جهش یافته‌ای باشد که در غیر این شرایط خاموش است.
SPTB	14q23-q24.1	بتا- اسپکترین	HS (غالب) HE (غالب)	نادر جهش‌های این ژن عامل حدود ۳۰٪ موارد HE، شامل برخی اشکال شدید، می‌باشد.
ANK1	8p11.2	آنکیرین	HS (غالب)	ممکن است عامل اکثریت موارد HS باشد.
SLC4A1	17q21	نوار ۳ (کانال آنیون)	HS (غالب) اوالوسیتوز آسیای جنوب شرقی (غالب) استوماتوسیتوز	جهش‌های این ژن ممکن است عامل حدود ۲۵٪ موارد HS باشد. جهش پلی‌مورفیک (حذف ۹ اسید آمینه): از لحاظ بالینی بدون علامت؛ در مقابل پلاسمودیوم فالسیپاروم نقش محافظتی دارد. جهش‌های اختصاصی عملکرد پروتئین با شیفت از مبدل آنیون به هدایت کاتیونی
EPB41	1p33-p34.2	نوار ۴/۱	HE (غالب)	جهش‌های این ژن عامل حدود ۵٪ موارد HE می‌باشند، بیشتر با ریخت‌شناسی قابل توجه اما بدون همولیز در هتروزیگوت‌ها؛ همولیز شدید در هموزیگوت‌ها.
EPB42	15q15-q21	نوار ۴/۲	HS (مغلوب)	جهش‌های این ژن عامل حدود ۳٪ موارد HS می‌باشند.
RHAG	6p21.1-p11	آنتی‌ژن ریزوس	کم‌خونی همولیتیک غیراسفروسیتی مزمن	بسیار نادر؛ با از دست رفتن کلیهٔ آنتی‌ژن‌های Rh همراهی دارد. یک جهش خاص باعث استوماتوسیتوز بیش از حد هیدره می‌شود.
PIEZ01	16q23-q24	PIEZ01	استوماتوسیتوز ارثی دهیدره (غالب)	همچنین به عنوان گزروسیتوز با هایپرکالمی کاذب شناخته می‌شود. بیماران ممکن است با ادم محیطی تظاهر یابند. PIEZ01 یک کانال کاتیونی حساس به حرکت است (mechano sensitive).

اختصارات: HS= اسفروسیتوز ارثی؛ HE= الیپتوسیتوز ارثی

EMA و الکتروفورز SDS-gel از پروتئین‌های غشایی، لازم است. این تست‌ها باید در آزمایشگاه‌هایی با تبحر ویژه در این زمینه انجام گردد. گاهی یک تشخیص قطعی تنها براساس مطالعات مولکولی انجام می‌گیرد که نشان‌دهنده جهش در یکی از ژن‌های زمینه‌ساز HS می‌باشد (جدول ۳-۱۲۹).

درمان اسفروسیتوز ارثی

در حال حاضر، هیچ درمانی که علت اسفروسیتوز را هدف قرار دهد در دسترس نیست؛ تاکنون هیچ راهی برای تصحیح نقص اساسی که در ساختمان غشاء ـ اسکلت سلولی وجود دارد، یافت نشده است. با اینحال، از زمان‌های دور آشکار بوده است که طحال، از طریق یک سازوکار دوگانه، نقش ویژه‌ای در اسفروسیتوز بازی می‌کند. مدت‌ها طحال‌برداری[1] به عنوان تدبیر درمانی و تقریباً اجباری در این بیماری مورد توجه قرار داشت. از آنجایی که عوارض این عمل نتایج کم نیستند، امروزه ما بر اساس

1- splenectomy

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شدت بیماری (و در صورت امکان یافتن نتایج اسپلنکتومی در بستگان مبتلا به HS) به صورت زیر توصیه می‌کنیم: در موارد خفیف از طحال‌برداری اجتناب کنید، طحال‌برداری را حداقل تا بلوغ در موارد متوسط تا ۶-۴ سالگی در موارد شدید به تعویق بیاندازید. واکسن‌زدن علیه پنوموکک قبل از طحال‌برداری اجباری است، درصورتی‌که پیشگیری با پنی‌سیلین بعد از طحال‌برداری مورد اختلاف است. نباید کوله‌سیستکتومی در کنار اسپلنکتومی به‌صورت خودکار در نظر گرفته شود. برداشتن کیسه صفرا باید با رویکرد لاپاروسکوپی، زمانی که از نظر بالینی اندیکاسیون دارد انجام گیرد.

الیپتوسیتوز ارثی الیپتوسیتوز حداقل به اندازهٔ اسفروسیتوز ناهمگن است، هم از نقطه نظر ژنی (جدول ۳-۱۲۹، شکل ۳-۱۲۹) و هم بالینی. باز هم، این شکل گلبول‌های قرمز است (شکل ۴B-۱۲۹) که نام این بیماری از آن استنباط شده است، اما هیچ ارتباط مستقیمی بین ریخت‌شناسی الیپتوسیتی و شدت بالینی وجود ندارد. در واقع در برخی موارد خفیف و حتی بی‌علامت، ممکن است نزدیک به ۱۰۰ درصد الیپتوسیت وجود داشته باشد، در حالی‌که در موارد شدید، امکان دارد ارجحیت با انواع پویکیلوسیت‌های عجیب و غریب باشد. ویژگی‌های بالینی و درمان توصیه شده مشابه همان‌ها در اسفروسیتوز است. با وجودی که طحال ممکن است نقش خاصی را که در اسفروسیتوز ایفاء می‌کند در الیپتوسیتوز ارثی نداشته باشد، طحال‌برداری در موارد شدید می‌تواند سودمند واقع گردد. شیوع الیپتوسیتوز ارثی که بیماری بالینی ایجاد کند، مشابه اسفروسیتوز است. با این حال، یک حذف ۹ اسیدآمینه‌ای در ژن کدکننده باند ۳ باعث اوالوسیتوز آسیای جنوب شرقی می‌شود، در جمعیت‌های خاص شیوعی برابر با ۷ درصد دارد که احتمالاً به علت انتخاب در اثر ابتلا به مالاریا می‌باشد. در افراد هتروزیگوت بدون علامت است و احتمالاً در افراد هموزیگوت کشنده است.

اختلالات نقل و انتقال کاتیون این اختلالات وضعیت‌هایی با توارث اتوزوم غالب هستند که با افزایش سدیم داخل سلولی در گلبول قرمز همراه با از دست‌دادن همزمان پتاسیم شناسایی می‌شوند: در واقع، این اختلالات گاهی اوقات از طریق یافتن اتفاقی پتاسیم بالای سرم (افزایش کاذب پتاسیم[1]) کشف می‌شوند. در بیماران برخی خانواده‌ها، اختلال حمل و نقل کاتیون با افزایش آب درون سلول همراه است: در نتیجه گلبول‌های قرمز بیش از حد هیدراته می‌شوند (MCHC پایین)، و در گسترهٔ خون محیطی، ناحیهٔ رنگ‌پریده مرکزی خطی جایگزین شکل مدور طبیعی آن می‌گردد و بدین ترتیب این اختلال نام استئوماتوسیتوزیس[2] را به خود گرفته است (شکل ۳-۱۲۹). در عوض گلبول‌های قرمز در بیماران سایر خانواده‌ها آب از دست می‌دهند (MCHC بالا) و سختی گلبول متعاقب آن منجر به نام گزروسیتوزیس[3] شده است. در واقع، گزروسیتوز از جهش در PIEZ01 ناشی می‌شود. در دیگر بیماران مبتلا به استوماتوسیتوز، جهش در دیگر ژن‌ها نیز مرتبط با انتقال مواد محلول است (جدول ۳-۱۲۹) که شامل SLC4A1 (کدکننده باند ۳)، ژن رسوس (Rhesus). RHAG و ژن حمل‌کننده گلوکز SLC2A1 مسئول شکل خاصی به‌نام کراپوهیدروسیتوز می‌باشد. همولیز می‌تواند از خفیف نسبی تا کاملاً شدید متغیر باشد. از نقطه نظر عملی، مهم است که بدانیم در استوماتوسیتوز، اسپلنکتومی قویاً کنترااندیکه است زیرا با عوارض ترومبو آمبولیک شدید در درصد زیادی از بیماران همراه بوده است.

ناهنجاری‌های آنزیمی وقتی یک نقص مهم در غشا یا در اسکلت سلولی وجود داشته باشد، همولیز نتیجهٔ مستقیم این واقعیت است که خود ساختمان گلبول قرمز غیرطبیعی است. در عوض، وقتی یکی از آنزیم‌ها دارای نقص است، پیامدهای آن بستگی به نقش دقیق آن آنزیم در دستگاه سوخت‌وسازی گلبول قرمز دارد؛ این آنزیم در اولین برآورد دو عملکرد مهم دارد: ۱) تأمین انرژی به شکل ATP و ۲) جلوگیری از آسیب اکسیدان[4] به هموگلوبین و سایر پروتئین‌ها با فراهم آوردن میزان کافی پتانسیل احیاء. مولکول کلیدی در این عمل، NADPH است.

ناهنجاری‌های مسیر گلیکولیز از آنجایی که گلبول‌های قرمز، در مسیر تمایزشان، نه تنها هسته و ریبوزوم‌ها بلکه میتوکندری‌هایشان را نیز قربانی کرده‌اند، برای تولید انرژی به شکل ATP، منحصراً به قسمت بیهوازی مسیر گلیکولیز متکی می‌باشند. گلبول قرمز، بیشتر از ATP برای انتقال

1- pseudohyperkalemia
2- stomatocytosis
3- xerocytosis
4- oxidative

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۴-۱۲۹ ناهنجاری‌های آنزیمی گلبول‌های قرمز ایجادکنندهٔ کم‌خونی

	آنزیم (سرنام)	موقعیت کروموزومی	شیوع نقص آنزیم (رتبه)	تظاهرات بالینی فراگویچه‌ای	توضیحات
مسیر گلیکولیتیک	هگزوکیناز (HK)	10q22	بسیار نادر		ایزوآنزیم‌های دیگری شناخته شده است.
	گلوکز-۶-فسفات ایزومراز (G6PI)	19q31.1	نادر (۴)	NM, CNS	
	فسفوفروکتوکیناز (PFK)	12q13	بسیار نادر	میوپاتی	
	آلدولاز	16q22-24	بسیار نادر		
	تریوزفسفات ایزومراز (TPI)	12p13	بسیار نادر	CNS (شدید)، NM	
	گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز (GAPD)	12p13.31-p13.1	بسیار نادر	میوپاتی	
	دی فسفو گلیسرات موتاز (DPGM)	7q31-q34	بسیار نادر		اریتروسیوز بجای همولیز.
	فسفوگلیسرات کیناز (PGK)	Xq13	بسیار نادر	NM, CNS	احتمالاً از طحال‌برداری سود می‌برد.
	پیروات کیناز (PK)	1q21	نادر (۲)		احتمالاً از طحال‌برداری سود می‌برد.
اکسید احیا	گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD)	Xq28	شایع (۱)	بسیار به ندرت درگیری گرانولوسیت‌ها	تقریباً در همهٔ موارد فقط AHA با علل آغازگر خارجی.
	گلوتاتیون سنتاز	20q11.2	بسیار نادر	CNS	
	گاما-گلوتامیل سیستئین سنتاز	6p12	بسیار نادر	CNS	
	سیتوکروم b5 ردوکتاز	22q13.31-qter	نادر	CNS	متهموگلوبینمی به جای همولیز
متابولیسم نوکلئوتید	آدنیلات کیناز (AK)	9q34.1	بسیار نادر	CNS	
	پریمیدین ′۵- نوکلئوتیداز (P5N)	3q11-q12	نادر (۳)		احتمالاً از طحال‌برداری سود می‌برد.

شماره‌های ۱ تا ۴ مرتبه‌بندی شیوع نقایص آنزیمی را نشان می‌دهند.

اختصارات: CNS= سیستم عصبی مرکزی؛ AHA= کم‌خونی همولیتیک اکتسابی؛ NM= عصبی عضلانی

کاتیون از خلال غشاء در برابر یک شیب[1] غلظت، استفاده می‌کند. اگر، به علت نقص در هر یک از آنزیم‌های مسیر گلیکولیز این روند نارسا شود، نتیجهٔ آن بیماری همولیتیک خواهد بود (جدول ۴-۱۲۹).

نقص پیروات کیناز همهٔ ناهنجاری‌های مسیر گلیکولیز ارثی و نادر هستند. در بین آنها، نقص پیروات کیناز (PK) شایع‌تر است و شیوع تخمینی آن یک مورد در هر ده هزار نفر می‌باشد. با این حال اخیراً، یک جهش پلی‌مورفیک پیروات کیناز (E277K) در برخی جمعیت‌های افریقایی دیده شد که تواتر هتروزیگوت ۷-۱ درصد دارد و نشان می‌دهد که ممکن است یک پلی‌مورفیسم مرتبط با مالاریا باشد. تصویر بالینی شکل هموزیگوت یا دوآللی مرکب آن یک کم‌خونی همولیتیک است که اغلب در نوزاد مبتلا به یرقان نوزادی[2] بروز می‌کند؛ یرقان ادامه می‌یابد و معمولاً با رتیکولوسیتوز بسیار بالایی همراه است. شدت کم‌خونی متغیر است؛ بعضی اوقات به قدری شدید است که نیاز به انتقال خون منظم دارد؛

1- gradient

2- neonatal jaundice

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بعضی اوقات خفیف است و در حد یک اختلال همولیتیک تقریباً جبران شده قرار دارد. در نتیجه، تشخیص به تعویق می‌افتد، و در موارد خاص، برای مثال، در یک زن حین بارداری اولش، وقتی که کم‌خونی تشدید می‌شود. تأخیر در تشخیص تا حدودی مربوط به این واقعیت است که کم‌خونی به‌طور قابل ملاحظه‌ای به خوبی تحمل می‌شود، چون توقف سوخت‌وساز در آخرین مرحلهٔ گلیکولیز، منجر به افزایش بیس‌فسفوگلیسرات (یا DPG) می‌شود (شکل ۱-۱۲۹). DPG، یک اثرکننده اصلی در منحنی انفکاک اکسیژن - هموگلوبین می‌باشد. بنابراین تحویل اکسیژن به بافت‌ها تقویت می‌شود که یک عمل جبرانی بارز است.

درمان نقص پیروات‌کیناز

درمان نقص پیروات کیناز عمدتاً حمایتی است. با در نظر گرفتن افزایش چشمگیر بازگردش گلبول قرمز، مکمل‌های اسید فولیک خوراکی باید مدام تجویز شود. باید در صورت لزوم از انتقال خون استفاده شود و اگر نیاز به انتقال خون به آن اندازه زیاد باشد که اضافه‌بار آهن ایجاد کند، آهن‌گیری (شلاتور) می‌تواند اضافه شود. در بیمارانی که درگیری شدیدتری دارند، طحال‌برداری ممکن است سودمند باشد. یک گزارش موردی از درمان قطعی نقص پیروات کیناز با پیوند مغز استخوان، از خواهر یا برادر[1] سالمِ بیمار مبتلا به نقص پیروات کیناز با HLA یکسان وجود دارد: به نظر می‌رسد وقتی که یک اهداکنندهٔ[2] خواهر یا برادر در دسترس است، این یک روش انتخابی و عملی در موارد شدید بیماری باشد. نجات نقص ارثی PK از طریق انتقال ژن PK انسانی با واسطه لنتی‌ویرال در موش‌ها موفقیت‌آمیز بوده است. تشخیص پیش از تولد در مادری که یک فرزند مبتلا دارد انجام می‌شود.

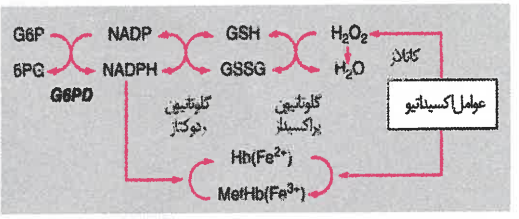
سایر ناهنجاری‌های آنزیم‌های گلیکولیز همهٔ این نقایص نادر تا خیلی نادر هستند (جدول ۴-۱۲۹)، و همهٔ آنها منجر به کم‌خونی همولیتیک با درجات مختلف شدت بیماری می‌شوند. تظاهر آنها به شکل یرقان نوزادی شدید غیرمعمول نیست و ممکن است به تعویض خون نیاز داشته باشند؛ اگر کم‌خونی خفیف‌تر باشد، بیماری ممکن است بعدها در طول زندگی بروز کرده یا حتی بدون علامت باقی‌مانده و به‌طور اتفاقی، وقتی شمارش خونی به علتی نامربوط انجام می‌گیرد، تشخیص داده شود. طحال اغلب بزرگ است. سایر تظاهرات عمومی، وقتی بروز کنند، شامل درگیری دستگاه عصبی مرکزی، که گاهی عقب‌ماندگی ذهنی شدید را در پی دارد (بخصوص در نقص تریوز فسفات ایزومراز) یا درگیری دستگاه عصبی - عضلانی، یا هر دو، می‌باشند. در مجموع عجیب نمی‌باشد که ما اینها را ژن‌های خانه‌دار در نظر بگیریم. تشخیص کم‌خونی همولیتیک، به لطف سه گانهٔ کم‌خونی نرمو-ماکروسیتی، رتیکولوسیتوز و افزایش بیلی‌روبین، معمولاً مشکل نیست. نقایص آنزیمی[3] باید در تشخیص افتراقی هر کم‌خونی همولیتیک کومبس - منفی مزمن، مطرح شوند. در بیشتر موارد در نقایص آنزیم‌های گلیکولیزی، ناهنجاری‌های ریخت‌شناختی گلبول‌های قرمز، که به‌طور شاخص در اختلالات غشایی دیده می‌شوند، وجود ندارند. تشخیص قطعی فقط با نشان دادن نقص یک آنزیم خاص با اندازه‌گیری کمّی آن آنزیم داده می‌شود. این اندازه‌گیری‌ها فقط در آزمایشگاه‌های تخصصی معدودی قابل انجامند. اگر ناهنجاری مولکولی خاصی از قبل در خانواده شناخته شده باشد، طبعاً پزشک می‌تواند با کنار گذاشتن اندازه‌گیری‌های آنزیمی، مستقیماً آن نقص را در سطح DNA ارزیابی کند و بنابراین نیاز برای ارزیابی آنزیمی را برطرف نماید. البته زمانی که بیمار با اگزومی که از قبل توالی آن معلوم شده تظاهر می‌یابد زمان نزدیک‌تر است و ما نیازمند تمرکز بر روی ژن‌های آن برای جست‌وجو هستیم. اصول درمان این وضعیت‌ها مشابه نقص PK است. در یک مورد از نقص فسفوگلیسرات کیناز، پیوند آلوژنیک مغز استخوان BMT به‌طور مؤثری تظاهرات هماتولوژیک را کنترل کرده اما آسیب عصبی را برنگرداند.

ناهنجاری‌های متابولیسم ۱ اکسید احیا

نقص *G6PD* گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) یک آنزیم خانه‌دار[4] است که برای متابولیسم اکسید - احیا در تمام سلول‌های هوازی، حیاتی می‌باشد (شکل ۴-۱۲۹). این آنزیم در گویچه‌های سرخ، نقش حیاتی‌تری ایفا می‌کند، زیرا تنها منشأ نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات احیا (NADPH) می‌باشد، که مستقیماً و از طریق گلوتاتیون احیا (GSH)، از این سلول‌ها در برابر استرس اکسیدان محافظت

1- sibling
2- donor
3- enzymopathies
4- house keeping

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۵-۱۲۹. شمای متابولیسم اکسید احیا در گلبول قرمز. G6P، گلوکز -۶- فسفات؛ 6PG، ۶-فسفوگلوکونات؛ G6PD، گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز؛ GSH، گلوتاتیون احیا؛ GSSG، گلوتاتیون اکسید؛ Hb، هموگلوبین؛ MetHb، متهموگلوبین؛ NADP، نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات؛ NADPH، نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات احیا.

می‌کند (شکل ۵-۱۲۹). نقص G6PD، مثال برجستهٔ یک کم‌خونی همولیتیک به علت تعامل بین یک عامل داخل گویچه‌ای و یک عامل خارج گویچه‌ای است، زیرا در اکثر موارد آغازگر همولیز یک عامل خارجی می‌باشد. با وجودی که در افراد مبتلا به نقص G6PD، کاهش فعالیت این آنزیم در همهٔ بافت‌ها وجود دارد، اما به شدت گویچه‌های سرخ نیست و به نظر نمی‌رسد علامتی ایجاد نماید.

ملاحظات ژنتیکی

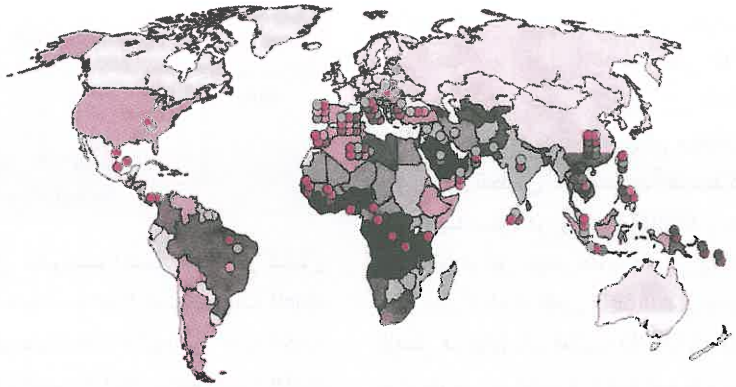
ژن G6PD وابسته به X است، و این مسأله اثرات مهمی دارد. اولاً، از آنجایی که مردان فقط یک ژن G6PD دارند(یعنی برای این ژن هموزیگوت هستند)، فقط می‌توانند سالم یا مبتلا به نقص G6PD باشند. در مقابل، زنان که دو ژن G6PD دارند، می‌توانند سالم، مبتلا(هموزیگوت)، یا حد واسط (هتروزیگوت) باشند. در نتیجهٔ پدیدهٔ غیرفعال شدن کروموزوم X، زنان هتروزیگوت، از نظر ژنتیکی موزائیک[1] با میزان بسیار متغیر در نسبت سلول‌های دارای G6PD طبیعی به سلول‌های دارای نقص G6PD هستند و به همان مقیاس درجهٔ متغیری از تظاهرات بالینی را نشان می‌دهند.(موزائیسم در ژنتیک به وجود دو یا بیشتر ردیف‌های سلولی در یک فرد اطلاق می‌گردد که از نظر کاریوتایپ یا ژنوتیپی تمایز یافته‌اند و از یک تخم واحد منشأ گرفته‌اند. مترجم) برخی زنان هتروزیگوت، درست به اندازهٔ مردان همی‌زیگوت[2] مبتلا می‌باشند. شکل فعال G6PD از لحاظ آنزیمی، دیمر یا تترامری از یک زیر واحد پروتئین منفرد، متشکل از ۵۱۴ اسید آمینه است. افراد مبتلا به نقص G6PD، بلااستثنا جهش‌هایی در ناحیهٔ رمزگذاری[3] ژن G6PD دارند (شکل ۵-۱۲۹). تقریباً همهٔ ۱۸۰ جهش مختلف شناخته شده، جهش‌های نقطه‌ای اشتباه منفرد[4] هستند که جایگزینی یک اسید آمینهٔ منفرد در پروتئین G6PD را در پی دارند. در بیشتر موارد، این جهش‌ها، با کاهش پایداری پروتئین در داخل بدن[5]، باعث نقص G6PD می‌شوند و به همین دلیل کاهش فیزیولوژیک فعالیت G6PD،که با پیر شدن گویچهٔ سرخ عارض می‌گردد، به شدت تسریع می‌شود. در برخی موارد، جایگزینی یک اسید آمینه می‌تواند عملکرد کاتالیتیک آنزیم را نیز تحت تأثیر قرار دهد.

در بین جهش‌ها، آن‌هایی که زمینه‌ساز کم‌خونی همولیتیک غیر اسفروسیتی مزمن[6] (CNSHA؛ متن پایین را ملاحظه کنید) می‌باشند، زیر مجموعهٔ مجزایی را تشکیل می‌دهند. این فنوتیپ بالینی بسیار شدیدتر را می‌توان در برخی موارد، به تغییرات کیفی نامطلوب نسبت داد (برای مثال، کاهش تمایل[7] آنزیم به سوبسترا یعنی گلوکز -۶- فسفات)؛ یا به سادگی به این واقعیت نسبت داد که کمبود آنزیم به علت ناپایداری بیشتر، بسیار شدید است. برای مثال، دسته‌ای از جهش‌ها در محل اتصال دیمر در نزدیکی آن رخ می‌دهند و از تشکیل دیمر به شدت جلوگیری می‌کنند.

همه گیرشناسی نقص G6PD به طور گسترده‌ای در مناطق حارّه و تحت حارّهٔ جهان (آفریقا، جنوب اروپا، خاورمیانه، جنوب شرقی آسیا و اقیانوسیه) (شکل ۶-۱۲۹) و مکان‌هایی که مردم این مناطق به آن‌جا مهاجرت کرده‌اند، پراکنده است؛ طبق یک تخمین محتاطانه، حداقل ۴۰۰ میلیون نفر یک ژن نقص G6PD را دارند. در تعدادی از این مناطق، شیوع نقص ژن G6PD ۲۰٪ یا بیشتر است. برای صفتی که بیماریزایی عمده‌ای ایجاد می‌کند، اگر بدون اعطای مزیت زیستی، به طور وسیعی گسترش و به شیوع بالایی در بین جمعیت‌های

1- mosaics
2- hemizygous
3- coding region
4- single missense point mutation
5- in vivo
6- chronic nonspherocytic hemolytic anemia
7- affinity

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۶-۱۲۹. همه‌گیرشناسی نقص G6PD در سرتاسر جهان. هاشورهای متفاوت نشانگر افزایش فزایندهٔ میزان شیوع تا حدود ۲۰٪ می‌باشد؛ نمادها با رنگ‌های متفاوت، نشانگر انواع ژنی جداگانهٔ G6PD هستند که هر یک جهش ژنی متفاوتی دارند.

بسیار دست می‌یافت، بسیار شگفت‌آور می‌نمود. در واقع، G6PD یکی از مثال‌های به خوبی توصیف شده از پلی‌مورفیسم ژنی در نوع بشر است.

مطالعات انجام شده در حوزهٔ بالینی و تجربیات آزمایشگاهی این نظر را که نقص G6PD توسط مالاریای پلاسمودیوم فالسیپاروم انتخاب شده است، شدیداً تقویت می‌کند؛ به خاطر این واقعیت که نقص G6PD، مقاومت نسبی در برابر این عفونت بسیار کشنده ایجاد می‌کند. انواع مختلف G6PD زمینه‌ساز نقص G6PD در قسمت‌های مختلف جهان هستند. برخی انواع که از پراکندگی وسیعی برخوردارند، عبارتند از: G6PD مدیترانه‌ای که در سواحل مدیترانه، خاور میانه و هند شایع است؛ – G6PDA در افریقا و جنوب اروپا؛ G6PD ویانکان[1] و G6PD ماهیدول[2] در جنوب شرقی آسیا؛ G6PD کانتون در چین؛ و G6PD یونیون[3] در سراسر جهان. ناهمگن بودن انواع پلی‌مورفیک G6PD، اثبات‌گر منشأگیری مستقل آنهاست، و تأیید این نظر که توسط عوامل محیطی مشترک، انتخاب شده‌اند و با مفهوم تکامل همگرا[4] مطابقت دارد (شکل ۶-۱۲۹).

تظاهرات بالینی اکثریت قریب به اتفاق افراد مبتلا به نقص G6PD در سراسر عمر خود از لحاظ بالینی بدون علامت باقی می‌مانند. با اینحال، همهٔ آنها از نظر ابتلا به یرقان نوزادی (NNJ) و کم‌خونی همولیتیک حاد در برخورد با عوامل اکسیدان، در معرض خطر بیشتری قرار دارند. یرقان نوزادی مرتبط با نقص G6PD بسیار به ندرت در بدو تولد بروز می‌کند: اوج بروز بالینی بیماری، بین روزهای دوم و سوم تولد می‌باشد و در بیشتر موارد کم‌خونی شدید نیست. با این حال، یرقان نوزادی در برخی نوزادان مبتلا به نقص G6PD می‌تواند بسیار شدید باشد، بخصوص در همراهی با نارسی[5]، عفونت و/یا مواجهه با عوامل محیطی (مثل گوی‌های نفتالین ـ کافور[6] که در رختخواب و لباس بچه‌ها بکار می‌رود). همچنین خطر یرقان نوزادی شدید با وجود همزمان جهش تک‌جایگاهی یا دوجایگاهی[7] در ژن اوریدیل ترانسفراز (UGT1A1: همان جهش‌هایی که با سندرم ژیلبرت مرتبط است) افزایش می‌یابد. در این موارد، اگر درمان کافی صورت نگیرد، یرقان نوزادی مرتبط با نقص G6PD می‌تواند به کرنیکتروس[8] و آسیب عصبی دائم منجر شود.

کم‌خونی همولیتیک حاد می‌تواند در نتیجهٔ سه نوع عامل آغازگر ایجاد شود: (۱) باقلا[9]، (۲) عفونت‌ها، و (۳) داروها (جدول ۵-۱۲۹). به‌طور معمول، یک حملهٔ همولیز با بی‌حالی، ضعف، و درد شکم یا کمر آغاز می‌شود. بعد از یک وقفهٔ چند ساعته تا ۲ الی ۳ روزه، بیمار دچار یرقان و اغلب ادرار تیره‌رنگ می‌شود. شروع بیماری، بخصوص در بچه‌های مبتلا به فاویسم، می‌تواند بسیار ناگهانی باشد. کم‌خونی، از متوسط تا بسیار شدید متغیر است، معمولاً از نوع نورموسیتی

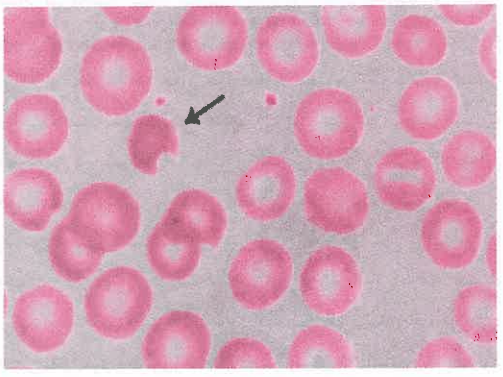
1- Vianchan
2- Mahidol
3- Union
4- convergent evolution
5- prematurity
6- naphthalene-comphor
7- monoalleleic or biallelic mutation
8- kernicterus
9- fava beans

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۵-۱۲۹ داروهایی که در بیماران مبتلا به نقص G6PD خطر همولیز بالینی به همراه دارند

	خطر قطعی	خطر محتمل	خطر مشکوک
ضد مالاریاها	پریماکین داپسون/کلربروگوآنیل	کلروکین	کینین
سولفونامیدها/سولفون‌ها	سولفامتوکسازول سایر موارد داپسون	سولفاسالازین سولفادیمیدین	سولفیزوکسازول سولفادیازین
ضدباکتری/آنتی‌بیوتیک	کوتریموکسازول نالیدیکسیک اسید نیتروفورانتوئین نیریدازول	سیپروفلوکسازین نورفلوکسازین	کلرامفنیکل پارا-آمینوسالیسیلیک اسید
تب‌بر/مسکن	استانیلید فنازوپیریدین	استیل سالیسیلیک اسید با دوز بالا (>۳ گرم در روز)	استیل سالیسیلیک اسید <۳ گرم در روز استامینوفن فناستین
سایر موارد	نفتالین آبی متیلن راسبوریکاز (Rasburicase)	مشابه‌های ویتامین K اسید آسکوربیک > ۱ گرم	دوکسوروبیسین پروبنسید

و نورموکروم می‌باشد، و تا حدی به علت همولیز، داخل عروقی است؛ از این‌رو، با هموگلوبینمی[1]، هموگلوبین در ادرار، LDH بالا، و کاهش یا فقدان هاپتوگلوبین در پلاسما همراه است. در گسترهٔ خون، انیزوسیتوز، پلی‌کروماسی و اسفروسیت متداول در آنمی همولیتیک مشاهده می‌شود. شاخص‌ترین ویژگی در گسترهٔ خون محیطی از این قرار است: حضور پویکیلوسیت‌های عجیب و غریب و گویچه‌های سرخی که به نظر می‌رسد هموگلوبین‌شان به‌طور ناهمگن پخش شده (همی‌گوست[2]) و گویچه‌های سرخی که قسمتی از آنها کنده شده (سلول‌های گاززده[3] یا آبله‌رو[4]) (شکل ۷-۱۲۹). یک آزمایش کلاسیک، که امروزه به ندرت انجام می‌شود، رنگ‌آمیزی فوق حیاتی[5] با متیل بنفش[6] است که اگر دقیق انجام شود، وجود اجسام هاینز[7] که شامل رسوبات هموگلوبین تخریب شده[8] و همی‌کروم‌ها است را نشان می‌دهد. اجسام هاینز، نشانه آسیب اکسیدان به گویچه‌های سرخ در نظر گرفته می‌شود (آنها همچنین با هموگلوبین‌های ناپایدار هم دیده می‌شوند). LDH و بیلی‌روبین غیرکونژگه بالا هستند که نشان می‌دهد همولیز خارج عروقی نیز اتفاق افتاده است. جدی‌ترین تهدید در کم‌خونی همولیتیک حاد بزرگسالان، بروز نارسایی حاد کلیه است (در بچه‌ها بسیار نادر می‌باشد). در صورت نبود بیماری همزمان، به محض اینکه تهدید



شکل ۷-۱۲۹. گسترهٔ خون محیطی از پسر مبتلا به کمبود G6PD که دچار همولیز شده است. به سلول‌های قرمز که دچار تغییرشکل شده‌اند و سلول‌های گاز زده نامیده می‌شوند دقت کنید.

کم‌خونی حاد به پایان رسید، بهبود کامل از کم‌خونی همولیتیک در زمینه نقص G6PD یک قانون است.

1- hemoglobinemia
2- hemighosts
3- bite cells
4- blister cells
5- supravital
6- methyl violet
7- Heinz body
8- denatured

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

با وجود اینکه پریماکین است که باعث بروز نقص G6PD می‌شود، این دارو خیلی برجسته نیست زیرا برای درمان مالاریا فالسیپاروم تهدیدکننده حیات لازم نمی‌باشد. امروزه علاقه مجدد نسبت به پریماکین ایجاد شده که به این دلیل است که این دارو، تنها داروی مؤثر برای حذف گامتوسیت‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم (جلوگیری از انتقال بیشتر) و هیپنوزوئیت (Hypnozoite)های پلاسمودیوم ویواکس (جلوگیری از عود داخلی) می‌باشد. در کشورهایی که هدف ریشه‌کن کردن مالاریا را دارند، ممکن است یادآوری برای تجویز زیاد (mass administration) پریماکین وجود داشته باشد. این کار باید با بررسی G6PD همراه باشد. در سر دیگر طیف تاریخی، آخرین افزودنی به لیست داروهای دارای خاصیت همولیزی بالقوه (جدول ۵-۱۲۹) راسبوریکاز است (Rasburicase) که مجدداً در اینجا هم تست G6PD قبل از دادن دارو لازم است زیرا موارد کشنده در نوزادان با آسیب کلیه و در بالغین با سندرم لیز تومور گزارش شده است.

اقلیت بسیار کوچکی از بیماران مبتلا به نقص G6PD، به کم‌خونی همولیتیک مزمن غیراسفروسیتی[1] با شدت متغیر مبتلا می‌باشند. بیمار همیشه یک مرد است که معمولاً سابقهٔ یرقان نوزادی دارد و ممکن است با کم‌خونی یا یرقان توجیه نشده یا، بعدها در طول حیات، به علت سنگ کیسهٔ صفرا مراجعه نماید. ممکن است طحال بزرگ باشد. شدت کم‌خونی در بیماران مختلف از حد مرزی تا وابسته به انتقال خون متغیر است. کم‌خونی، معمولاً نرموماکروسیتی همراه با رتیکولوسیتوز است. بیلی‌روبین و LDH افزایش یافته‌اند. با وجودی که طبق تعریف همولیز در این بیماران مزمن است، اینها، مستعد آسیب اکسیدان حاد نیز هستند و بنابراین، همان عواملی (جدول ۵-۱۲۹ را ببینید) که قادر به ایجاد کم‌خونی همولیتیک حاد در مبتلایان به نوع معمول نقص G6PD هستند، در بیماران مبتلا به شکل شدید نقص G6PD، منجر به تشدید وخامت همولیز خواهند شد. در بعضی مواردِ کم‌خونی همولیتیک مزمن غیراسفروسیتی، نقص G6PD در گرانولوسیت‌ها به قدری شدید است که به عامل محدودکننده[2] برای انفجار اکسایشی[3] در آنها تبدیل می‌شود، که نتیجهٔ آن افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی است.

تشخیص آزمایشگاهی شک به نقص G6PD با روش‌های نیمه کمّی، که اغلب به آنها آزمایشات غربالگری اطلاق می‌شود، تأیید می‌گردد. این آزمایشات برای مطالعات جمعیتی مناسب هستند و به درستی افراد مذکر را، در حالت پایدار[4]، به گروه‌های G6PD طبیعی و با نقص G6PD طبقه‌بندی می‌کنند. با این حال، در طبابت بالینی، وقتی بیماری یک حملهٔ همولیز داشته است، معمولاً یک آزمایش تشخیصی مورد نیاز است: این مسأله می‌رساند که پیرترین گویچه‌های سرخ، که کمترین میزان G6PD را دارند به طور انتخابی تخریب شده‌اند و گویچه‌های سرخ جوان، که فعالیت G6PD بالاتری دارند، به گردش خون آزاد می‌شوند. تحت این شرایط، فقط یک آزمایش کمی می‌تواند نتیجهٔ قطعی بدهد. در مردان، این آزمایش همی‌زیگوت‌های طبیعی و همی‌زیگوت‌های مبتلا به نقص G6PD را مشخص می‌کند؛ در زنان، برخی هتروزیگوت‌ها نادیده گرفته خواهند شد اما آنهایی که در بیشترین خطر برای همولیز هستند، شناسایی می‌شوند. البته G6PD می‌تواند با تست DNA نیز تشخیص داده شود.

درمان نقص G6PD

کم‌خونی همولیتیک حاد به علت نقص G6PD در افرادی که قبلاً غربالگری شده‌اند به میزان قابل ملاحظه‌ای از طریق اجتناب از قرار گرفتن در معرض عوامل آغازگر، قابل پیشگیری است. البته، قابلیت انجام[5] و مقرون به صرفه بودن[6] غربالگری، بستگی به شیوع نقص G6PD در هر جمعیت خاص دارد. فاویسم، با نخوردن باقلا، به‌طور کامل قابل پیشگیری است. پیشگیری از همولیز القاء شده با دارو، در بیشتر موارد، با آزمایش نقص G6PD قبل از تجویز آن و انتخاب داروهای جایگزین مقدور می‌باشد. وقتی کم‌خونی همولیتیک حاد عارض شد، و به محض شناسایی علت آن، در بیشتر موارد نیاز به درمان خاصی ندارد. با اینحال اگر کم‌خونی شدید باشد، ممکن است فوریت[7] طبی قلمداد شده، نیاز به اقدام فوری شامل انتقال خون بخصوص در بچه‌ها، داشته باشد. در کودکان مبتلا به مالاریا در چندین کشور آفریقایی، استفاده از داروی ترکیبی ضد مالاریا محتوی داپسون (به نام Lapdap، که به

1- chronic nonspherocytic hemolytic anemia (CNSHA)
2- rate-limiting
3- oxidative burst
4- steady state
5- practicability
6- cost-effectiveness
7- emergency

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

تازگی در سال ۲۰۰۳ معرفی شده بود) منجر به دوره‌های همولیتیک حاد و شدید گردید و چند سال بعد این دارو از بازار خارج شد. اگر نارسایی حاد کلیه عارض شود، ممکن است همودیالیز ضرورت یابد، اما اگر بیماری کلیوی قبلی وجود نداشته باشد، بهبود کامل یک قاعده است. درمان یرقان نوزادی همراه با نقص G6PD تفاوتی با درمان آن به علل دیگر ندارد.

در بیماران مبتلا به کم‌خونی همولیتیک مزمن غیراسفروسیتی، اگر کم‌خونی شدید نباشد، تجویز مداوم مکمل اسید فولیک و پایش خون‌شناسی دوره‌ای، کفایت می‌کند. اجتناب از قرار گرفتن در معرض داروهایی که می‌توانند بالقوه عامل همولیز باشند، مهم است و در صورت تشدید بیماری، به خصوص در موارد عفونت همزمان انتقال خون انجام می‌شود. در بیماران نادر، ممکن است انتقال خون مکرر ضرورت یابد؛ در این موارد باید آهن‌گیری[1] انجام شود. برخلاف اسفروسیتوز ارثی، مدرکی دال بر تخریب انتخابی گلبول‌های قرمز در طحال وجود ندارد: با اینحال، در عمل ثابت شده است که طحال‌برداری ممکن است در موارد شدید، سودمند واقع گردد.

سایر ناهنجاری‌های سیستم اکسید احیا چنانچه پیشتر ذکر شد، گلوتاتیون احیا[2] در دفاع در برابر آسیب اکسیدان، نقش کلیدی دارد. نقایص ارثی سوخت‌وساز گلوتاتیون احیا، بسیار نادر هستند، اما هر یک از آنها می‌توانند باعث کم‌خونی همولیتیک مزمن شوند (جدول ۴-۱۲۹). یک شکل نادر و عجیب کم‌خونی همولیتیک شدید در ماه اول زندگی، که معمولاً خود محدود شونده است، پویکیلوسیتوز شیرخوارگی نامیده می‌شود. این بیماری می‌تواند همراه با نقص گلوتاتیون پراکسیداز (GSHPx) ایجاد شود. این نقص، نه به علت یک ناهنجاری ارثی، بلکه در اثر کمبود گذرای سلنیوم تغذیه‌ای، که عنصر ضروری برای فعالیت GSHPx می‌باشد، عارض می‌گردد.

نقص پیریمیدین ۵′- نوکلئوتیداز[3] پیریمیدین ۵′- نوکلئوتیداز یک آنزیم کلیدی در کاتابولیسم نوکلئوتیدهای حاصل از تخریب اسید نوکلئیک است که در مراحل نهایی بلوغ گویچهٔ سرخ صورت می‌گیرد. این که نقص این آنزیم دقیقاً به چه نحوی موجب کم‌خونی همولیتیک می‌شود، بخوبی دانسته نیست، اما ویژگی بسیار مشخص این حالت، یک ناهنجاری ریخت‌شناسی گویچه‌های سرخ است که به منقوط شدگی بازوفیلی[4] معروف است. این حالت نادر است اما احتمالاً در مرتبهٔ سوم از نظر شیوع بین نقایص آنزیمی گویچه‌های سرخ، قرار دارد (بعد از نقص G6PD و PK). کم‌خونی مادام‌العمر است و شدت متغیر دارد، و ممکن است طحال‌برداری سودمند واقع گردد.

سندرم همولیتیک اورمیک فامیلی (غیرمعمول)[5] (aHUS)

این اصطلاح به گروهی از اختلالات نادر اختصاص داده شده است که اغلب بر روی کودکان تأثیر گذاشته، با کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک با گلبول قرمز قطعه‌قطعه شده در گسترهٔ خون محیطی، ترومبوسیتوپنی (معمولاً خفیف) و نارسایی کلیوی حاد شناخته می‌شود (کلمه غیرمعمول بدین دلیل در قسمتی از اصطلاح به کار رفته است که HUS ایجاد شده به وسیله عفونت با اشریشیا کلی مولد شیگاتوکسین[6] به عنوان نوع معمول در نظر گرفته می‌شود). اساس ژنتیکی aHUS اخیراً روشن شده است. مطالعات بر روی افراد درگیر در بیش از ۱۰۰ خانواده نشان داده است که اعضای خانواده‌ای که مبتلا به HUS هستند جهش‌هایی در یکی از چندین ژن کدگذاری کننده پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان دارند: فاکتور H کمپلمان (CFH)، CD46 یا پروتئین کوفاکتور غشایی (MCP)، فاکتور I کمپلمان (CFI)، جزء C_3 کمپلمان، فاکتور B کمپلمان (CFB) و ترومبومدولین[7]. بنابراین، در حالی که تمام انواع کم‌خونی‌های همولیتیک ارثی به ناهنجاری‌های ذاتی گلبول قرمز مربوط می‌شوند این گروه از این نظر که همولیز از نقص ارثی خارج گلبول قرمز ناشی می‌شود منحصر به فرد است (جدول ۱-۱۲۹). از آن‌جایی که تنظیم آبشار کمپلمان جایگزینی قابل توجهی دارد، در شرایط پایدار، ناهنجاری در هر یک از پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان مذکور می‌تواند به خوبی تحمل شود. با این وجود، وقتی یک عفونت همزمان یا سایر عوامل آغازگر از طریق مسیر فرعی[8] کمپلمان را فعال می‌کنند، نقص یکی از تنظیم‌کننده‌های

1- iron chelation
2- GSH
3- P5N
4- basophilic stippling
5- Familial (Atypical) Hemolytic-Uremic Syndrome (aHUS)
6- Sigatoxin
7- Thrombomodulin
8- alternative pathway

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

کمپلمان منجر به شرایط بحرانی می‌شود. سلول‌های اندوتلیال به ویژه در کلیه‌ها آسیب می‌بینند و به طور همزمان و تا حدی در نتیجه آن، همولیز سریع رخ خواهد داد (بنابراین، HUS مرتبط با شیگاتوکسین [فصل ۱۴۹] که شایع‌تر است را می‌توان به عنوان یک فنوکپی[1] از aHUS قلمداد کرد). HUS غیرمعمول یک بیماری شدید با مرگ و میر ۱۵٪ در فاز حاد می‌باشد و تا ۵۰٪ موارد به سوی نارسایی مراحل انتهایی کلیوی پیشرفت می‌کنند. این بیماری اغلب خود به خود بهبود می‌یابد اما از آن‌جایی که اساس HUS غیرمعمول ناهنجاری ارثی است، تمایل به عود این سندرم در مواجهه با عامل آغازگر اختصاصی حیرت‌انگیز نخواهد بود: وقتی که عود رخ دهد، پیش‌آگهی همیشه خطرناک است. بهترین درمان آزموده‌شده تعویض پلاسماست که کمبود تنظیم‌کننده کمپلمان را تأمین می‌کند. مهارکننده ضد کمپلمان C5، eculizumab، تابلوی میکروآنژیوپاتی را بهبود می‌بخشد تعداد پلاکت را بهتر می‌کند و سبب بهتر شدن عملکرد کلیه می‌شود بنابراین نیاز به تعویض پلاسما را برطرف می‌سازد. اینکه چه مدت زمان eculizumab در بیماران ادامه می‌یابد و اینکه آیا این دارو بر بحث چالش‌برانگیز پیوند کلیه (و کبد) اثر می‌گذارد یا نه باید دیده شود.

کم‌خونی همولیتیک اکتسابی

تخریب مکانیکی گلبول‌های قرمز با وجودی که مشخصهٔ گلبول‌های قرمز تغییر شکل‌پذیری چشمگیر آنهاست، که آنها را قادر می‌سازد تا هزاران بار در طول زندگیشان، از میان مویرگ‌های باریک‌تر از خودشان فشرده شده و عبور کنند، اما حداقل دو حالت وجود دارد که در آنها، گویچه‌های سرخ پیش از آنکه در اثر فرسودگی از بین بروند، پاره و تخریب می‌شوند. نتیجهٔ این روند، همولیز داخل عروقی است که در اثر آن هموگلوبین در ادرار ظاهر می‌شود (جدول ۶-۱۲۹). یکی از این حالت‌ها، هموگلوبینوری به دنبال راه‌رفتن نظامی[2] است که حاد بوده و خود فرد عامل ایجاد آن است. اینکه چرا یک دوندهٔ ماراتن گاهی به این عارضه دچار می‌شود و گاهی نه، مشخص نیست (شاید لازم باشد کفشی که به پا می‌کنند بیشتر بررسی شود). سندرم مشابهی، بعد از رقص طولانی با پای برهنه در مراسم مذهبی[3] یا طبل زدن شدید بونگو[4]، عارض می‌شود. حالت دیگر، که کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک نامیده می‌شود، مزمن و به دنبال مداخله پزشکی[5] می‌باشد؛ این حالت در بیمارانی که دریچهٔ مصنوعی قلب دارند دیده می‌شود، بخصوص وقتی که خون از کنار دریچه پس می‌زند. اگر همولیز بوجود آمده در اثر آسیب مکانیکی به گویچه‌های سرخ خفیف باشد، به ذخیره آهن به مقدار کافی تأمین شود، کم‌خونی تا حدود زیادی جبران می‌شود. اگر کم‌خونی شدیدتر باشد، ممکن است مداخلهٔ مجدد جهت تصحیح پس‌زنش[6]، ضرورت یابد.

عفونت در مناطقی که مالاریا به شکل بومی شیوع دارد شایع‌ترین عامل عفونیِ کم‌خونی همولیتیک محسوب می‌شود (فصل ۲۴۸). در سایر مناطق جهان، شایع‌ترین علت کم‌خونی همولیتیک، احتمالاً اشریشیا کولی O157:H7 تولیدکنندهٔ شیگاتوکسین است، که امروزه به عنوان عامل سببی اصلی HUS شناخته می‌شود و در بچه‌ها شایع‌تر از بزرگسالان است (فصل ۱۴۹). همولیز داخل عروقی تهدیدکنندهٔ حیات به علت سمی با فعالیت لسیتیناز، در سپسیس با کلستریدیوم پرفرینجنس دیده می‌شود. این عارضه خصوصاً در زخم‌های باز، به دنبال سقط عفونی، یا به عنوان یک رخداد فاجعه‌بار به علت انتقال خون آلوده، دیده می‌شود. بعضی اوقات بخصوص در بچه‌ها، کم‌خونی همولیتیک در اثر ابتلا به سپسیس یا اندوکاردیت با انواع میکروب‌ها ایجاد می‌شود. به علاوه عفونت‌های ویروسی و باکتریایی می‌توانند با مکانیسم‌های غیرمستقیم ایجاد آنمی همولیتیک نمایند (قسمت بالا، نقص G6PD و جدول ۶-۱۲۹ را ببینید)

آنمی همولیتیک با واسطه سیستم ایمنی (IHA) این حالت می‌تواند حداقل به دنبال دو مکانیسم جداگانه، رخ دهد (۱) یک اتوآنتی‌بادی حقیقی مستقیماً علیه آنتی‌ژن گلبول قرمز، یعنی علیه مولکولی که در سطح گلبول قرمز وجود دارد، ساخته شده استز (۲) وقتی یک آنتی‌بادی مستقیماً علیه مولکول خاصی (مثل یک دارو) ساخته می‌شود، گلبول‌های قرمز ممکن است در این واکنش گیر بیفتند، آسیب ببینند یا تخریب شوند. چون دمای فعال‌سازی ایده‌آل برای آنتی‌بایدهای دیگر متفاوت است، این آنتی‌بادی‌ها را براساس زمان به دو دسته سرد و گرم تقسیم می‌کنند (جدول

1- phenocopy
2- march hemoglobinuria
3- ritual dancing
4- bongo drumming
5- iatrogenic
6- regurgitation

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۶-۱۲۹ بیماری‌ها / حالت‌های بالینی با برتری همولیز داخل عروقی

	شروع / سیر زمانی	سازوکار اصلی	روش تشخیصی مناسب	توضیحات
تزریق خون ناسازگار	ناگهانی	تقریباً همیشه ناسازگاری ABO	تکرار آزمایش سازگاری متقاطع (cross match)	
هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH)	مزمن با تشدیدهای حاد	تخریب گویچه‌های سرخ CD59(-) با واسطهٔ کمپلمان	فلوسیتومتری برای نشان دادن یک جمعیت گویچه‌های سرخ CD59(-)	تشدید به علت فعال شدن کمپلمان از هر مسیر
هموگلوبینوری حمله‌ای سرد (PCH)	حاد	تخریب گویچه‌های سرخ طبیعی به وسیلهٔ سیستم ایمنی	آزمایش بادتن دونات ـ لنداشتاینر	اغلب با عفونت ویروسی آغاز می‌شود
سپتی‌سمی	بسیار حاد	اگزوتوکسین‌های تولید شده توسط کلستریدیوم پرفرینجنس	کشت خون	سایر ارگانیزم‌ها می‌توانند عامل سپتی‌سمی باشند
میکروآنژیوپاتی	حاد یا مزمن	قطعه قطعه شدن گویچهٔ سرخ	ریخت‌شناسی گویچهٔ سرخ در گسترهٔ خون محیطی	علل مختلف: از آسیب اندوتلیوم گرفته تا همانژیوم تا نشت دریچهٔ مصنوعی قلب
هموگلوبینوری رژه (march hemuglobinuria)	ناگهانی	تخریب مکانیکی	شرح حال هدفمند	
فاویسم	حاد	تخریب جزء پیر شدهٔ گویچه‌های سرخ با نقص G6PD (گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز)	اندازه‌گیری G6PD	با خوردن مقدار زیادی باقلا آغاز می‌شود؛ اما آغازگر آن می‌تواند عفونت یا دارو باشد

۷-۱۲۹). آنمی همولیتیک با واسطه اتوآنتی‌بادی می‌تواند به صورت جداگانه (که ایدیوپاتیک نامیده می‌شود) یا به‌صورت بخشی از یک بیماری اتوایمیون مثل لوپوس اریتماتوس سیستمیک رخ دهدز در اینجا تظاهرات بالینی آن به صورت مشخص مورد بحث قرار می‌گیرد.

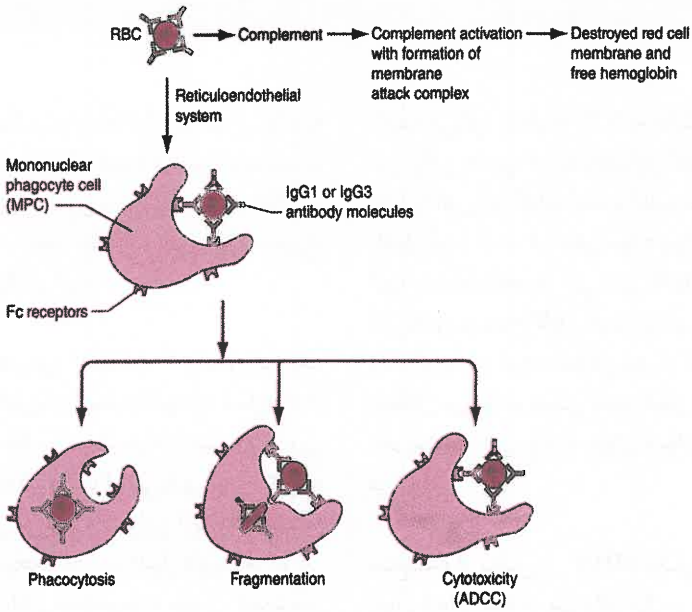
آنمی همولیتیک خودایمنی *(AIHA)* زمانی که یک گلبول قرمز با یک اتوآنتی‌بادی پوشیده شود (به شماره(۱) در بالا نگاه کنید)، توسط یک یا مکانیسم‌های بیشتری از بین می‌رود. در بیشتر موارد، قسمت Fc آنتی‌بادی توسط گیرنده Fc ماکروفاژ شناسایی می‌شود و بنابراین اریتروفاگوسیتوز تحریک می‌شود. در نتیجه، تخریب گلبول‌های قرمز در هر جایی که ماکروفاژها فراوان هستند مانند طحال، کبد یا مغز استخوان اتفاق می‌افتد. این پدیده همولیز خارج عروقی نامیده می‌شود (شکل ۸-۱۲۹) به علت آناتومی ویژه طحال، این ارگان به ویژه در به دام‌اندازی گلبول‌های قرمز پوشیده شده با آنتی‌باید کارآمداست و اغلب محل غالب تخریب گلبول قرمز است. در برخی موارد ویژگی ذاتی آنتی‌بادی به گونه‌ای است (معمولاً آنتی‌بادی IgM) که ترکیب آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی بر سطح گلبول قرمز توانایی فعال‌سازی کمپلمان (C) را وارد و در نتیجه تعداد زیادی از کمپلکس حمله غشایی تشکیل می‌شود و ممکن است گلبول قرمز به‌طور مستقیم تخریب شود. این روند به عنوان همولیز داخل عروقی نامیده می‌شود.

مشخصات بالینی AIHA یک وضعیت جدی است؛ بدون درمان مناسب می‌تواند مرگ و میر حدود ۱۰٪ داشته باشد. شروع بیماری اغلب ناگهانی است و می‌تواند دراماتیک

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

جدول ۷-۱۲۹ طبقه‌بندی آنمی همولیتیک ایمنی اکتسابی

	نوع آنتی‌بادی	
	سرد، بیشتر IgM، دمای مناسب ۳۰°C-۴	گرم، بیشتر IgG، دمای مناسب ۳۷°C یا مخلوط
اولیه	CAD	(ایدیوپاتیک) AIHA
ثانویه به عفونت ویروسی	EBV CMV دیگران	HIV واکسن‌های ویروسی
ثانویه به دیگر عفونت‌ها	عفونت مایکوپلاسما هموگلوبینوری حمله‌ای سرد	
ثانویه به / همراه با بیماری‌های دیگر	CAD در: بیماری والدنستروم لنفوم	AHIA در: SLE CLL بدخیمی‌های دیگر اختلالات التهابی مزمن (مانند IBD) پس از پیوند آلوژن (HSCT آلوژن)
ثانویه به داروها: آنمی همولیتیک القاشده با دارو	اقلیت کم (مانند لنالیدومید)	شایع‌ترین داروهای مقصر عبارتند از: سفوتتان، سفترياکسون، پیپراسیلین
	آنتی‌بادی وابسته به دارو تنها زمانی که دارو حاضر است گلبول قرمز را تخریب می‌کند (مانند پنی‌سیلین به ندرت) آنتی‌بادی غیروابسته به دارو می‌تواند حتی بدون حضور دارو گلبول قرمز را تخریب کند (مانند متیل دوپا)	



شکل ۸-۱۲۹. سازوکار تخریب ایمنی گویچه‌های سرخ به واسطهٔ پادتن.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

باشد. سطح هموگلوبین می‌تواند در طی چند روز افت کند و تا ۴g/dL نیز پایین بیاید. برداشت زیاد گلبول قرمز باعث ایجاد زردی می‌شود و گاهی طحال بزرگ می‌شود. زمانی که این تریاد حاضر است، شک به AIHA باید بالا باشد. زمانی که همولیز (تا قسمتی) داخل عروقی باشد علامت آشکار، هموگلوبینوری خواهد بود. که یا بیمار خودش ذکر می‌کند، یا پزشک باید برای کشف آن آزمایش درخواست نماید. آزمایش تشخیصی برای کم‌خونی همولیتیک خودایمن، آزمون آنتی‌گلبولین است که در سال ۱۹۴۵ توسط کومبس[1] ارایه شد و از آن زمان به نام او شناخته می‌شود. زیبایی این آزمون در آنست که مستقیماً عامل آسیب‌زا یعنی حضور پادتن روی گلبول‌های قرمز را شناسایی می‌کند. وقتی آزمون مثبت است، تشخیص اثبات می‌شود؛ وقتی آزمون منفی است، تشخیص غیرمحتمل می‌باشد. باوجود این، حساسیت آزمون کومبس، بسته به تکنولوژی بکار رفته، متغیر است، و در موارد مشکوک تکرار آزمون در یک آزمایشگاه تخصصی توصیه می‌شود؛ اصطلاح کم‌خونی همولیتیک خودایمن با کومبس منفی چارهٔ آخر است. در برخی موارد، اتوآنتی‌بادی هویّت مشخصی دارد: می‌تواند مختص آنتی‌ژن سیستم ریزوس باشد (اغلب ضد e). در بسیاری از موارد "غیراختصاصی" تلقی می‌شود، چون در واقع با همهٔ انواع گلبول‌های قرمز واکنش می‌دهد.

زمانی که AIHA در فردی ایجاد می‌شود که از قبل بیماری شناخته شده لوپوس سیستمیک یا لوکمی لنفوسیتیک مزمن (برای مثال) دارد، یک عارضه خوانده می‌شود (جدول ۷-۱۲۹)؛ برعکس زمانی که AIHA، خود تظاهر می‌یابد ممکن است نشانه‌ای از وضعیت زمینه‌ای باشد که باید به جست‌وجوی آن بپردازیم. در هر دو مورد آنچه باعث ایجاد AIHA می‌شود مانند سایر بیماری‌های خودایمن پنهان می‌ماند. در برخی موارد، این بیماری می‌تواند، در اولین تظاهر یا بعداً، همراه کاهش پلاکت خودایمن (سندرم اوانس[2]) باشد.

درمان کم‌خونی خودایمن

در صورتی که بیماری به صورت حاد و شدید بروز کند یک فوریت پزشکی قلمداد می‌شود. درمان فوری تقریباً بلااستثناء شامل تزریق گلبول‌های قرمز است. این کار می‌تواند با مشکلات ویژه‌ای همراه باشد، چون اگر پادتن درگیر "غیراختصاصی" باشد، همهٔ واحدهای خون که تحت آزمون سازگاری متقاطع[3] قرار می‌گیرند، ناسازگار خواهند بود. در این موارد، تزریق خون ناسازگار، به نحو تناقض‌آمیزی، صحیح است. این عمل بر این منطق استوار است که گلبول‌های قرمز تزریق شده، به همان اندازهٔ گلبول‌های قرمز خود بیمار تخریب خواهند شد و در این میان بیمار در قید حیات باقی می‌ماند. به وضوح این حالت نسبتاً منحصر به فرد نیازمند ارتباط و تفاهم خوب بین واحد بالینی درمانگر بیمار و واحد انتقال خون/آزمایشگاه سرم‌شناسی می‌باشد. هر زمان که کم‌خونی تهدیدکننده فوری حیات نیست، انتقال خون باید قطع شود (زیرا مشکلات سازگاری با هر واحد خون انتقال یافته، افزایش می‌یابد)، و درمان دارویی با پردنیزون (۱mg/kg در روز) فوراً شروع می‌شود و به سرعت باعث بهبود در حداقل نیمی از بیماران می‌شود. ریتوکسیماب (ضد CD-20) به عنوان درمان خط دوم در نظر گرفته می‌شود اما احتمال زیادی وجود دارد که دوز نسبتاً کم ریتوکسیماب (۱۰۰mg در هفته × ۴) همراه با پردنیزون به درمان استاندارد خط اول تبدیل شود. به ویژه این رویکرد تقویت می‌شود زیرا به نظر می‌رسد میزان عود، یک رخداد شایع در AIHA در بیماران با عود یا بیماران مقاوم به درمان دارویی، را کاهش دهد. ممکن است اسپلنکتومی یک گزینه درمانی در نظر گرفته شود، با این‌حال بیماری را علاج (cure) نمی‌کند اما می‌تواند با برداشت یک محل عمده همولیز سودمند باشند و آنمی و/یا نیاز به درمان‌های دیگر (مانند دوز پردنیزون) را کاهش دهد. از زمان معرفی ریتوکسیماب، آزاتیوپرین، سیکلوفسفامایدِ، سیکلوسپورین و ایمونوگلوبولین داخل وریدی به داروهای خط دوم یا سوم تبدیل شده‌اند. در موارد بسیار نادر شدیداً مقاوم، پیوند سلول‌های ریشه‌ای هماتوپوئیتیک آلوژن یا اتولوگ ممکن است در نظر گرفته شود.

هموگلوبینوری حمله‌ای سرد *(PCH)* این بیماری یک شکل نسبتاً نادر از کم‌خونی همولیتیک خودایمن می‌باشد که بیشتر در کودکان رخ می‌دهد. معمولاً آغازگر آن یک عفونت ویروسی خود محدود بوده و مشخصهٔ آن حضور پادتن‌های

1- R.R.A. Coombs
2- Evans's syndrome
3- cross-match

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

دونات ـ لنداشتاینر[1] می‌باشد. این پادتن در آزمایشگاه ویژگی‌های سرم‌شناسی منحصر به فردی دارد: به‌طور اختصاصی ضد P بوده و در دمای پایین (به‌طور مطلوب در ۴°C) به گلبول‌های قرمز متصل می‌شود، اما وقتی دما به ۳۷°C افزایش یابد، در حضور کمپلمان، تخریب گویچه‌های سرخ روی می‌دهد. در نتیجه، در داخل بدن همولیز داخل عروقی صورت می‌گیرد که منجر به پیدایش هموگلوبین در ادرار می‌شود. از نظر بالینی، تشخیص‌های افتراقی باید دربرگیرندهٔ سایر علل حضور هموگلوبین در ادرار باشند (جدول ۶-۱۲۹)، اما وجود پادتن دونات ـ لنداشتاینر، اثبات‌گر هموگلوبینوری حمله‌ای سرد خواهد بود. درمان حمایتی فعال، شامل انتقال خون، برای کنترل کم‌خونی ضروری است؛ پس از آن، بهبود بیمار یک قانون است.

بیماری آگلوتینین سرد *(CAD)* این عنوان برای شکل مزمنی از کم‌خونی همولیتیک خودایمن بکار می‌رود که معمولاً افراد مسن را درگیر کرده و مشخصات آسیب‌شناختی و بالینی خاصی دارد. اولاً، اصطلاح سرد به این واقعیت اشاره دارد که اتوآنتی‌بادی درگیر، در ۳۷°C به‌طور ضعیف با گلبول‌های قرمز وارد واکنش شده یا اصلاً هیچ واکنشی نمی‌دهد، در حالی که در دماهای پایین‌تر به شدت واکنش می‌دهد*. در نتیجه، هر چه بدن بیشتر در معرض سرما قرار گیرد، همولیز واضح‌تر خواهد بود. پادتن معمولاً یک IgM است و معمولاً به‌طور اختصاصی ضد I می‌باشد (آنتی‌ژن I روی گویچه‌های سرخ تقریباً همهٔ افراد وجود دارد)، و می‌تواند عیار بسیار بالایی داشته باشد (یک به یکصد هزار یا بیشتر نیز گزارش شده است). ثانیاً، پادتن توسط یک دودمان توسعه یافته از لنفوسیت‌های B تولید می‌شود و گاهی غلظت آن در پلاسما به اندازه‌ای بالاست که یک قله[2]، در الکتروفورز پروتئین‌های پلاسما نشان می‌دهد ـ یعنی همانند یک گاموپاتی تک دودمانی. ثالثاً، از آنجایی که پادتن از نوع IgM است، CAD یک بیماری مرتبط با ماکروگلبولینمی والدنشتروم[3] می‌باشد (WM) (فصل ۱۳۶)، اگرچه در بیشتر موارد، سایر مشخصات بالینی این بیماری وجود ندارد. بنابراین، باید بیماری آگلوتینین سرد را شکلی از ماکروگلبولینمی والدنشتروم در نظر گرفت، یعنی به عنوان یک لنفوم سلول B بالغ با درجهٔ پایین، که در یک مرحلهٔ ابتدایی‌تر تظاهر می‌یابد، و خصوصیات زیست‌شناختی منحصر به فرد IgM تولید شده توسط این بیماری، به آن تابلوی بالینی کم‌خونی همولیتیک مزمن را می‌بخشد.

در شکل‌های خفیف بیماری آگلوتینین سرد، ممکن است اجتناب از قرار گرفتن در معرض سرما، تمام آن چیزی باشد که بیمار را قادر به ادامهٔ زندگی، با کیفیت مطلوب و قابل قبولی نماید. اما در موارد شدیدتر، درمان آن آسان نیست. انتقال خون، زیاد مؤثر نیست، زیرا گلبول‌های قرمز دهنده حاوی آنتی‌ژن I هستند و به سرعت حذف می‌شوند. درمانِ سرکوب ایمنی/ سیتوتوکسیک با آزاتیوپرین، یا سیکلوفسفامید، می‌تواند عیار پادتن را کاهش دهد، اما تأثیر محدودی دارد، و با توجه به طبیعت مزمن بیماری، عوارض جانبی داروها در مدت زمان طولانی غیرقابل قبول می‌باشد. برخلاف کم‌خونی همولیتیک خودایمن پردنیزون و طحال‌برداری غیرمؤثر است. از نظر تئوری تعویض پلاسما یک رویکرد منطقی است، اما دشوار بوده و در صورت مفیدبودن در برخی بیماران، باید در فواصل بسیار کوتاه انجام شود. با ظهور ریتوکسیماب درمان CAD به‌طور مشخصی تغییر کرده با این حال تأثیر آن روی CAD به اندازه‌ای که روی A1HA اثر دارد نیست، حداکثر تا ۶۰٪ بیماران پاسخ می‌دهند و بهبود با ترکیب ریتوکسیماب ـ فلودارابین طولانی‌تر است. با در نظر گرفتن سیر بالینی طولانی، باید روشن شود که تجویز این دارو با چه تناوبی ضرورت دارد.

دارو و عوامل سمی تعدادی از مواد شیمیایی و اکسیداتیو چه دارویی و غیر دارویی، می‌توانند سبب ایجاد همولیز حتی در افراد بدون ابتلا به نقص G6PD شوند (به بالا نگاه کنید). مثال‌ها عبارتند از: اکسیژن هیپرباریک (یا اکسیژن ۱۰۰ درصد)، نیترات‌ها، متیلن بلو، داپسون، سیس‌پلاتین و بسیاری ترکیبات آروماتیک (سیکلیک). دیگر مواد شیمیایی ممکن است از طریق غیر اکسیداتیو، که اکثر مکانیسم آن ناشناخته است همولیز ایجاد کنند مثال‌ها عبارتند از: آرسین، Stibine، مس و سرب. آنمی همولیتیک به علت مسمومیت با سرب با نقاط بازوفیلی (basophilic stippling) مشخص می‌شود، در واقع یک فنوکپی از چیزی است که در نقص P5N (به بالا نگاه کنید) دیده می‌شود و

1- Donath-Landsteiner

* در گذشته به این نوع پادتن، پادتن سرد اطلاق می‌شد، در حالیکه پادتن‌های عامل شکل شایع‌تر AIHA را پادتن‌های گرم می‌نامیدند.

2- spike

3- Waldenström macroglobulinemia

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

نشان‌دهنده آن است که حداقل تا بخشی توسط مهار این آنزیم توسط سرب، ایجاد می‌شود.

در این موارد، به‌نظر می‌رسد همولیز با عملکرد مستقیم مواد شیمیایی روی سلول‌های قرمز ایجاد می‌شود. اما داروها می‌توانند حداقل با دو مکانیسم دیگر سبب همولیز شوند: (۱) یک دارو می‌تواند به عنوان یک هاپتن عمل کند و تولید آنتی‌بادی را تحریک نماید. در افراد نادری، این اتفاق می‌افتد مثلاً با پنی‌سیلین. در مواجهه بعدی، سلول‌های قرمز در تعاملی بین پنی‌سیلین و آنتی‌بادی ضد پنی‌سیلین گرفتار می‌شوند، به‌عنوان ناظر بی‌گناه. همولیز به محض توقف تجویز پنی‌سیلین کاهش می‌یابد. (۲) یک دارو می‌تواند احتمالاً از طریق شبیه‌سازی، تولید یک آنتی‌بادی را علیه آنتی‌ژن سلول قرمز تحریک کند بهترین نمونه شناخته شده متیل دوپا می‌باشد و یک دارو ضد فشارخون که دیگر استفاده نمی‌شود، و در گروه کوچکی از بیماران تولید آنتی‌بادی رسوس ضد e را تحریک می‌کند. در بیمارانی که این آنتی‌ژن را دارند، آنتی e، یک آنتی‌بادی واقعی است که سپس باعث آنمی همولیتیک خوایمنی می‌شود (به ادامه نگاه کنید). معمولاً این روند زمانی که متیل دوپا قطع می‌شود به تدریج کاهش می‌یابد.

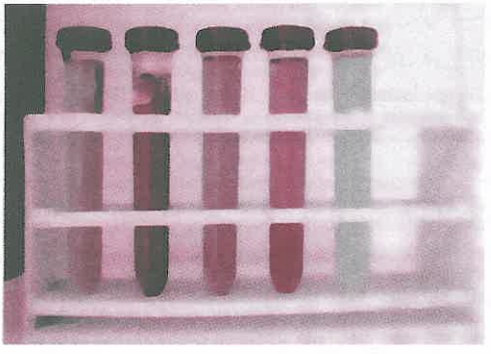
همولیز داخل عروقی شدید می‌تواند با سم مارهای خاص (کبری‌ها و افعی‌ها) ایجاد شود و آنمی همولیتیک همچنین می‌تواند به دنبال گزش عنکبوت ایجاد شود.

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) این بیماری یک کم‌خونی مزمن اکتسابی است که مشخصهٔ آن همولیز داخل عروقی پایا با عودهای مکرر است. علاوه بر همولیز، اغلب کاهش همهٔ رده‌های سلولی[1] و خطر ترومبوز وریدی نیز وجود دارد. این سه‌گانه، PNH را یک حالت بالینی واقعاً منحصر به فرد می‌سازد؛ با اینحال، وقتی هر سهٔ این مشخصات در زمان تظاهر بیماری آشکار نباشند، تشخیص اغلب به تأخیر می‌افتد؛ گرچه معمولاً با بررسی‌های آزمایشگاهی مناسب می‌توان به تشخیص رسید (پایین را ملاحظه نمایید).

این بیماری در مرد و زن از شیوع تقریباً یکسانی برخوردار است، و در همهٔ جمعیت‌ها در سرتاسر جهان دیده می‌شود، اما بیماری نادری است: شیوع آن ۵ در میلیون است (ممکن است در جنوب شرقی آسیا و خاور دور شایعتر باشد). مدرکی مبتنی بر استعداد ارثی به این بیماری وجود ندارد. هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه هرگز به‌عنوان یک بیماری مادرزادی گزارش نشده است، اما می‌تواند از بچه‌های کوچک تا هفتاد ساله‌ها را درگیر کند، گرچه بیشتر بیماران را بالغین جوان تشکیل می‌دهند.

مشخصات بالینی بیمار به پزشک مراجعه می‌کند چون یک روز صبح "خون به جای ادرار" دفع کرده است (شکل ۹-۱۲۹). این واقعهٔ پریشان‌کننده یا ترسناک را می‌توان به عنوان تظاهر کلاسیک بیماری درنظر گرفت؛ با اینحال، اغلب یا به این علامت توجه نمی‌شود یا مخفی نگه‌داشته می‌شود. درواقع، بیمار اغلب به‌سادگی، به عنوان مشکلی در تشخیص افتراقی کم‌خونی، چه کم‌خونی علامت‌دار باشد و چه یک یافتهٔ تصادفی، مراجعه می‌کند. گاهی، کم‌خونی از همان آغاز با کاهش نوتروفیل‌ها یا پلاکت‌ها، یا هردو، همراه است، که نشان‌دهندهٔ جزئی از نارسایی مغز استخوان است (پایین را ملاحظه نمایید)، بعضی بیماران با حملات راجعهٔ درد شدید شکم مراجعه می‌کنند، که تشخیص قطعی را به تأخیر می‌اندازد، و نهایتاً معلوم می‌شود که علت آن ترومبوز بوده است. وقتی ترومبوز وریدهای کبدی را درگیر کند، بزرگی حاد کبد و آسیت ایجاد می‌کند، یعنی یک سندرم بود ـ کیاری[2] تمام عیار، که در غیاب بیماری کبدی باید شک به PNH را برانگیزد.

سیر طبیعی این بیماری می‌تواند دهه‌ها به طول انجامد.



شکل ۹-۱۲۹. نمونه‌های ادرار متوالی از یک بیمار مبتلا به PNH. تفاوت در شدت هموگلوبینوری ادراری در عرض چند ساعت احتمالاً مختص این بیماری است.

1- pancytopenia

2- Budd-Chiari syndrome

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بدون درمان، میزان متوسط بقا تقریباً ۱۰-۸ سال می‌باشد. سابق بر این، شایع‌ترین علل مرگ را، به ترتیب، ترومبوز وریدی، عفونت ثانویه به کاهش شدید نوتروفیل‌ها، و خونریزی به علت کاهش شدید پلاکت‌ها، تشکیل می‌دادند. ندرتاً (حدود ۲-۱٪ همهٔ موارد)، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه به لوسمی میلوئید حاد ختم می‌شود. از سوی دیگر، گرچه به ندرت، اما بهبود کامل خودبه‌خودی از این بیماری به خوبی اثبات شده است.

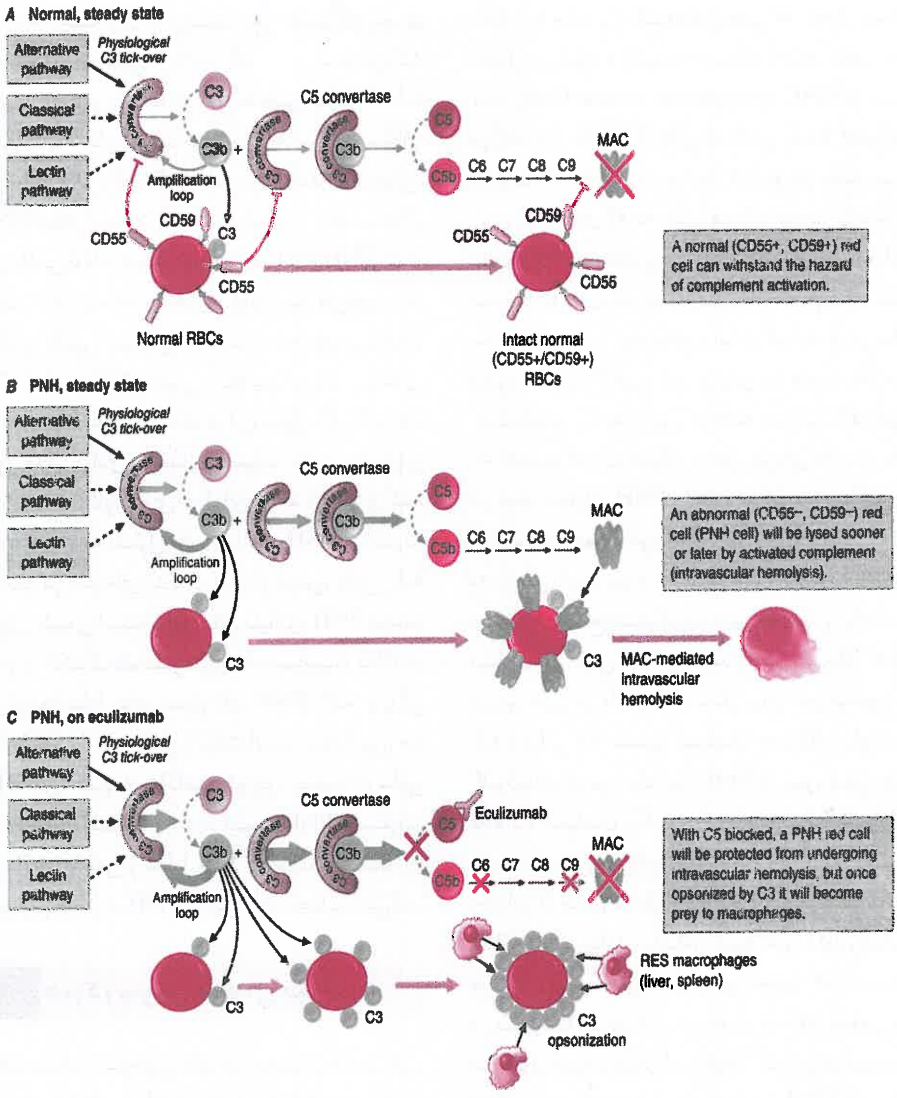
بررسی‌های آزمایشگاهی و تشخیص ثابت‌ترین یافته در آزمایش خون کم‌خونی است، که از خفیف تا متوسط تا بسیار شدید متغیر است. کم‌خونی معمولاً نرمو-ماکروسیتی همراه با ریخت‌شناسی طبیعی گلبول‌های قرمز می‌باشد؛ بالا بودن MCV عمدتاً در اثر رتیکولوسیتوز شدید می‌باشد (تا ۲۰٪ یا ۴۰۰,۰۰۰ در میکرولیتر). اگر اجازه داده شود که بیمار به‌علت دفع مزمن خون در ادرار در نتیجهٔ هموگلوبینوری دچار کمبود آهن شود، ممکن است کم‌خونی میکروسیتی عارض گردد. بیلی‌روبین غیرکونژوگه به‌طور خفیف تا متوسط افزایش می‌یابد، LDH معمولاً به‌طور واضح افزایش یافته است (مقادیر چندهزار شایع است)، و هاپتوگلوبین غیرقابل ردیابی است. همهٔ این یافته‌ها تشخیص کم‌خونی همولیتیک را قطعی می‌سازند. هموگلوبینوری می‌تواند در یک نمونهٔ ادرار تصادفی[1] آشکار باشد. اگر چنین نبود، گرفتن نمونه‌های ادرار متوالی[2] کمک‌کننده خواهد بود، چون ممکن است هموگلوبینوری، روزبه‌روز، حتی ساعت‌به‌ساعت، به‌طور چشمگیری تغییر کند. معمولاً مغز استخوان سلول‌دار است و ردهٔ اریتروئید به وضوح یا به‌شدت دچار هیپرپلازی می‌باشد. ردهٔ اریتروئید اغلب دچار بدشکلی خفیف تا متوسط می‌باشد (آن قدر نیست که PNH با سندرم میلودیسپلاستیک اشتباه شود). در برخی مراحل بیماری، ممکن است مغز استخوان کم سلول یا حتی واضحاً آپلاستیک شود (پایین را ملاحظه نمایید).

تشخیص قطعی هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه باید براساس اثبات اینکه قسمت اعظم گلبول‌های قرمز بیمار حساسیت افزایش یافته‌ای به کمپلمان دارند، استوار گردد. علت این افزایش حساسیت، نقص پروتئین‌های سطحی گویچه‌های سرخ (بخصوص CD59 و CD55) است که در حالت عادی آنها را در برابر کمپلمان فعال شده، محافظت می‌کنند. آزمایش همولیز سوکروز قابل اعتماد نیست، و آزمایش سرم اسیدی (هام[3]) که بسیار قابل اعتماد است در تعداد اندکی از آزمایشگاه‌ها انجام می‌شود. امروزه استاندارد طلایی، فلوسیتومتری[4] است که روی گرانولوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز قابل انجام است. پراکندگی دوکوهانهٔ[5] سلول‌ها، با جمعیت مجزایی که CD59 منفی، CD55 منفی، هستند برای PNH تشخیصی است. معمولاً این جمعیت حداقل ۵٪ از کل گلبول‌های قرمز و حداقل ۲۰٪ از کل گرانولوسیت‌ها را شامل می‌شوند.

پاتوفیزیولوژی همولیز در هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه داخل عروقی و نتیجهٔ یک ناهنجاری درونزاد[6] در گلبول قرمز است که آن را در برابر کمپلمانِ فعال شده، کاملاً حساس می‌سازد. اینکه کمپلمان از مسیر فرعی یا از طریق واکنش پادتن - آنتی‌ژن فعال شده، تفاوتی ندارد. ساز و کار نخست، عمدتاً مسؤول همولیز مزمن در این بیماری است. سازوکار دوم توضیح می‌دهد که چرا در جریان یک عفونت ویروسی یا باکتریایی، همولیز می‌تواند به طور چشمگیری تشدید شود. حساسیت بیش از حد به کمپلمان در نتیجهٔ نقص چندین پروتئین محافظتی غشا ایجاد می‌گردد (شکل ۱۰-۱۲۹)، که از بین آنها، CD59 مهمترین است، زیرا مانع از جای‌گیری پلیمرهای C9 در غشا می‌شود. اساس مولکولی نقص این پروتئین‌ها دقیقاً تعیین شده است. این نقایص، در ژن‌های مربوط به هر یک از پروتئین‌ها نیست، بلکه مربوط به کمبود یک مولکول گلیکولیپید منحصر به فرد، یعنی گلیکوفسفاتیدیل - اینوزیتول (GPI) (شکل ۲-۱۲۹) می‌باشد که از طریق یک پیوند پپتیدی، این پروتئین‌ها را به سطح غشای سلول‌ها محکم می‌کند. کمبود GPI در نتیجهٔ جهشی در یک ژن وابسته به X که PIG-A نامیده می‌شود، رخ می‌دهد. این ژن برای مرحلهٔ ابتدایی در ساخت GPI ضروری است. تقریباً در هر بیمار، جهشِ PIG-A متفاوت است. این موضوع تعجب‌برانگیز نیست زیرا این جهش‌ها ارثی نیستند. بلکه هر یک به‌طور نوپدید[7] در یک سلول بنیادی خونساز، ایجاد می‌شوند (یعنی جهش‌های پیکری هستند). در نتیجه، مغز استخوان بیمار آمیزه‌ای از سلول‌های جهش یافته و جهش نیافته است و خون محیطی، همیشه

1- random
2- serial
3- Ham
4- flow cytometry
5- bimodal
6- intrinsic
7- de novo

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱۰-۱۲۹. آبشار کمپلمان و سرنوشت گلبول‌های قرمز. A. گلبول‌های قرمز طبیعی به وسیله CD55 و CD59 از فعال‌سازی کمپلمان و همولیز متعاقب آن محافظت می‌شوند. سطح گلبول‌های قرمز PNH فاقد این دو پروتئین، متصل به GPI، می‌باشد که از دست‌دادن این دو پروتئین در نتیجه جهش‌های پیکری ژن PIG-A وابسته به X که پروتئین مورد نیاز در مرحله ابتدایی زیست‌ساختی مولکول GPI را رمزگذاری می‌کند، ایجاد می‌شود. **B.** در شرایط پایدار، گلبول‌های قرمز PNH از فعال‌شدن خود به خود کمپلمان و تشکیل مجموعه حمله به غشا (MAC) که متعاقباً منجر به همولیز داخل عروقی می‌شود آسیب می‌بینند. **C.** وقتی بیمار روی درمان با اکولیزوماب است، گلبول‌های قرمز PNH از طریق مهار تجزیه C5 از همولیز محافظت می‌شوند؛ با این وجود، فعال‌شدن کمپلمان در بالای مسیر قبل از C5 ممکن است منجر به پوشیدن گلبول قرمز با C_3 و همولیز احتمالی خارج عروقی گردد. GPI، گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول؛ PNH، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه.

حاوی هر دو گروه سلول‌های PNH و طبیعی (غیر PNH) می‌باشد. ترومبوز یکی از عوارض سریعاً تهدیدکنندهٔ حیات در این بیماری است و هنوز آسیب‌زایی آن به خوبی دانسته نیست. ممکن است نقص CD59 روی پلاکت‌های PNH، باعث فعال شدن نامناسب پلاکت‌ها شود؛ با این‌حال سازوکارهای دیگری نیز محتمل هستند.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

نارسایی مغز استخوان و ارتباط بین هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه و کم‌خونی آپلاستیک در بیمارانی که هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه در آنها به طور قاطع اثبات شده، داشتن سابقهٔ قبلی از یک کم‌خونی آپلاستیک مستدل، غیرمعمول نیست. در واقع BMF (نارسایی مغز استخوان) قبل از PNH آشکار احتمالاً یک قانون است تا یک استثنا. از سوی دیگر، گاهی اوقات همولیز در بیمار مبتلا به PNH کمتر شده و بیشتر کاهش همهٔ رده‌های سلولی پیدا می‌شود و در نهایت تابلوی بالینی کم‌خونی آپلاستیک به هم می‌زند. از آنجایی که احتمالاً کم‌خونی آپلاستیک یک بیماری خودایمن خاص یک عضو است که در آن، سلول‌های T باعث آسیب سلول‌های بنیادی خونساز می‌شوند، حالت مشابهی می‌تواند در مورد هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه نیز صدق کند، با این شرط خاص که سلول‌های بنیادیِ PNH از آسیب مصون بمانند. در الگوهای بدست آمده از موش، وقتی بقیهٔ مغز استخوان طبیعی است، سلول‌های بنیادی PNH توسعه نمی‌یابند؛ و با تکنیک فلوسیتومتری با حساسیت بالا، در افراد عادی وجود سلول‌های بسیار نادر PNH، که جهش PIG-A را با خود دارند، قابل اثبات است. بنابراین، ما می‌توانم PNH را همیشه و با داشتن دو جزء ببینیم: نارسایی خونسازی طبیعی و گسترش شدید کلون PNH. گسترش سلول‌های T غیرطبیعی و سلول‌های T واکنش‌دهنده با GPI در بیماران مبتلا به PNH، از این یافته حمایت می‌کند.

درمان هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه

برخلاف سایر کم‌خونی‌های همولیتیک اکتسابی، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه می‌تواند مادام‌العمر باشد؛ قبلاً تنها درمان استاندارد درمان حمایتی شامل تزریق گلبول‌های قرمز از صافی گذشته در موارد لزوم بوده که در برخی بیماران مکرراً نیاز است. تجویز مکمل اسید فولیک (حداقل ۳ میلی‌گرم روزانه) اجباری است؛ آهن سرم باید به صورت دوره‌ای بررسی شود و در صورت نیاز مکمل آهن تجویز گردد. استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها به مدت طولانی مورد ندارد، چون هیچ مدرکی دال بر تأثیر آنها روی همولیز مزمن وجود ندارد. در واقع به دلیل عوارض جانبی زیاد و بالقوه خطرناک آنها ممنوع هستند یک پیشرفت عمده در درمان این بیماری، تولید پادتن تک‌دودمانی انسانی شده[1]، اکولیزوماب[2]، که در نزدیک محل، به جزء C_5 کمپلمان زمانی که شکل پیدا می‌کند، متصل می‌شود و قسمت دیستال آبشار منجر به تشکیل MAC (membrane attack Complex) را تحریک می‌کند. در یک کارآزمایی تصادفی شدهٔ کنترل شده با دارونما، که به صورت چندمرکزی و در سطح بین‌المللی بر روی ۸۷ بیمار که به علت همولیز شدید وابسته به انتقال خون، انتخاب شده بودند (تنها کارآزمایی درمانی کنترل شده که تاکنون در بیماری PNH انجام شده است) اجراء شد، مؤثربودن اکولیزوماب اثبات گردید و در سال ۲۰۰۷ مجوز ساخت گرفت. این پادتن با مسدودکردن آبشار کمپلمان از C_5 به پایین، مداخله درمانی را فراهم می‌آورد که قابلیت کنترل همولیز داخل عروقی وابسته به کمپلمان در همه بیماران PNH را دارد و کیفیت زندگی را به طور قابل‌توجهی بهبود می‌بخشد. در نتیجه، مطابق انتظار نیاز به تزریق خون نیز در حدود نیمی از بیماران منتفی شد و در واقع سطح هموگلوبین نیز افزایش یافت. در بقیه بیماران، کم‌خونی آنقدر شدید باقی می‌ماند که نیازمند تزریق خون می‌باشد. یک دلیل برای این موضوع این است که زمانی که مسیر کمپلمان دیستال بلوک می‌شود، گلبول‌های قرمز دیگر با MAC از بین نمی‌روند توسط قطعات کمپلمان C_3 اپسونیزه می‌شوند و دچار همولیز خارج عروقی می‌شوند (شکل ۱۰-۱۲۹). وسعت این رخداد، تا حدی به پلی‌مورفیسم ژنتیک گیرنده کمپلمان CR1 بستگی دارد. براساس نیمه عمر، اکولیزوماب بایستی هر ۱۴ روز به صورت وریدی تجویز گردد. تنها شکل درمان که برای این بیماری درمان قطعی محسوب می‌شود، پیوند مغز استخوان آلوژنیک است (BMT). هنگامی که یک خواهر یا برادر با HLA همسان وجود داشته باشد باید پیوند مغز استخوان به هر بیمار جوان مبتلا به شکل شدید بیماری پیشنهاد گردد، دسترسی به اکولیزوماب احتمالاً نسبت بیمارانی را که این روش درمانی را انتخاب می‌کنند به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داده است.

برای بیماران مبتلا به سندرم هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه ـ کم‌خونی آپلاستیک، درمان سرکوب‌کنندهٔ ایمنی با گلبولین ضد تیموسیت و سیکلوسپورین A ممکن است کاربرد داشته باشد. این رویکرد به ویژه در بیمارانی که

1- humanized 2- eculizumab

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

کاهش شدید پلاکت و یا نوتروفیل مشکل اصلی‌شان را تشکیل می‌داد، مؤثر بوده است. در عوض، تأثیر فوری روی همولیز اغلب اندک می‌باشد. هر بیماری که علاوه بر PNH، ترومبوز وریدی یا وضعیت افزایش انعقادی اثبات شده ژنتیکی داشته باشد بایستی تحت پیش‌گیری مداوم ضد انعقادی قرار بگیرد. در صورتی که عوارض ترومبوتیک برطرف نشد درمان ترومبولیتیک با فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی ممکن است لازم باشد.

کم‌خونی به علت خونریزی حاد

خونریزی با دو سازوکار اصلی منجر به کم‌خونی می‌شود: اول، با از دست رفتن مستقیم گلبول‌های قرمز؛ دوم، اگر خونریزی طولانی شود، کم‌کم ذخایر آهن را تحلیل برده و نهایتاً به کمبود آهن می‌انجامد. کم‌خونی کمبود آهن در فصل ۱۲۶ مورد بحث قرار گرفته است. در اینجا به کم‌خونی پس از خونریزی می‌پردازیم که به دنبال خونریزی حاد عارض می‌شود. خونریزی حاد می‌تواند خارجی (مثلاً پس از ضربه یا خونریزی مامایی) یا داخلی (مثلاً خونریزی از دستگاه گوارش، پارگی طحال، پارگی یک حاملگی خارج رحمی، خونریزی زیرعنکبوتیه) باشد. در هر یک از این موارد ـ یعنی پس از اتلاف ناگهانی مقدار زیادی خون ـ سه مرحلهٔ بالینی / پاتوفیزیولوژی مورد توجه قرار می‌گیرد. (۱) در ابتدا، ویژگی بارز، کمبود حجم است که بخصوص اندام‌هایی را که در حالت عادی جریان خون بالایی دارند، مثل مغز و کلیه‌ها را در معرض خطر قرار می‌دهد؛ بنابراین، کاهش هوشیاری و نارسایی حاد کلیه، خطرات عمده هستند. توجه به این نکته ضروری است که در این مرحله یک شمارش عادی خون، کم‌خونی را نشان نخواهد داد، زیرا غلظت هموگلوبین تغییری نکرده است. (۲) سپس، به عنوان یک پاسخ فوری، گیرنده‌های فشار و کشش باعث آزاد شدن وازوپرسین و دیگر پپتیدها شده، و بدن مایع را از قسمت خارج عروقی به قسمت داخل عروقی جابجا می‌کند، در نتیجه خون رقیق[1] می‌شود. نتیجتاً، کمبود حجم به تدریج به کم‌خونی تبدیل می‌شود. میزان کم‌خونی منعکس کنندهٔ خون از دست رفته است. اگر پس از ۳ روز هموگلوبین، بر فرض ۷ گرم در دسی‌لیتر باشد به معنی از دست رفتن حدود نیمی از کل حجم خون می‌باشد. (۳) به شرطی که خونریزی ادامه نیابد، پاسخ مغز استخوان به تدریج کم‌خونی را جبران خواهد کرد.

تشخیص کم‌خونی حاد پس از خونریزی (APHA) معمولاً آسان است، گرچه بعضی اوقات حوادث خونریزی داخلی – پس از آسیب در اثر ضربه یا غیره – حتی اگر خونریزی حجیمی اتفاق افتد، ممکن است بلافاصله آشکار نباشد. هر موقع افت سریع در هموگلوبین رخ دهد، شرح حال بیمار هر چه که باشد، باید شک به کم‌خونی حاد پس از خونریزی را برانگیزد. شرح حال تکمیلی با پرسیدن سؤالات مناسب باید اخذ شده و بررسی‌های مناسب (مثلاً سونوگرافی یا اندوسکوپی) انجام گردد.

درمان کم‌خونی در اثر خونریزی

جهت درمان یک رویکرد دو جانبه ضروری است. (۱) در بیشتر موارد، خون از دست رفته باید سریعاً جایگزین شود. در بسیاری از کم‌خونی‌های مزمن، یافتن و تصحیح علت کم‌خونی، ارجحیت اول است و انتقال خون حتی ممکن است مورد نیاز نباشد، چون بدن با کم‌خونی سازگار شده است. در خونریزی حاد عکس مسأله صادق است. از آنجایی که بدن با کم‌خونی سازگار نیست، انتقال خون ارجحیت می‌یابد. (۲) در حین اینکه با فوریتِ به وجود آمده مقابله می‌شود، بند آوردن خونریزی و از بین بردن منشأ آن ضروری است.

نوع خاصی از کم‌خونی حاد پس از خونریزی شامل از دست‌دادن خون در حین و بلافاصله پس از جراحی است که می‌تواند قابل توجه باشد (برای مثال، تا ۲ لیتر در مورد برداشتن رادیکال پروستات[2]). البته در موارد جراحی‌های انتخابی[3]، خون ذخیره شده خود بیمار ممکن است در دسترس باشد (از طریق دادن خون اتولوگ قبل از جراحی)، و در هر مورد از دست‌دادن خون به طور دقیق پایش می‌شود. از آنجایی که از دست‌دادن خون با مداخله پزشکی ایجاد شده است جهت مدیریت مطلوب در مورد تزریق خون بایستی تلاش بیشتری صورت گیرد.

هدف طب اورژانس HolyGrail[4] برای مدت طولانی بر این بوده که یک "جایگزین خون"[5] در کل جهان در دسترس عموم قرار گیرد و برای دریافت‌کنندگان آن

1- hemodilution
2- radical prostatectomy
3- elective surgical procedures
4- HolyGrail of emergency medicine
5- blood substitue

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مناسب بوده و ذخیره و حمل و نقل آسان، مطمئن داشته و همانند خود خون کارآمد باشد. دو راهکار اصلی اتخاذ شده است: (۱) مواد شیمیایی صناعی فلوروکربن که به طور برگشت‌پذیر به اکسیژن متصل می‌شود و (۲) هموگلوبین مصنوعی اصلاح شده که به عنوان حاملین اکسیژن با پایه هموگلوبین شناخته شده است (HBOC[1]). اگرچه گزارشات متعددی در مورد استفاده از هر دو روش در انسان وجود دارد و HBOC به کارآزمایی‌های بالینی مرحله ۲ تا ۳ نیز رسیده است، هنوز هیچ جایگزین خون به عنوان درمان استاندارد پذیرفته شده نیست.

۱۳۰ سندرم‌های نارسایی مغز استخوان شامل آنمی آپلاستیک و میلودیسپلازی

Neal S. Young

کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تکثیر[2] به صورت نرموکروم، نرموسیتی یا ماکروسیتی هستند و با کاهش شمارش رتیکولوسیت مشخص می‌شوند. کم‌خونی ناشی از کاهش تکثیر همچنین مشخصهٔ برجستهٔ بیماری‌های خونی است که به‌عنوان حالت‌های نارسایی مغز استخوان توصیف می‌شوند؛ این حالت‌ها شامل کم‌خونی آپلاستیک، سندرم میلودیسپلازی (MDS)، آپلازی خالص گویچهٔ سرخ (PRCA)، و میلوفتیزی می‌باشند. در چنین بیماری‌هایی، کم‌خونی، یافتهٔ مهم و یا تنها یافتهٔ موجود نیست. پان‌سیتوپنی در نارسایی مغز استخوان شایع‌تر است و شامل کم‌خونی، کاهش لکوسیت‌ها، و کاهش پلاکت‌ها می‌باشد. کاهش شمارش سلول‌های خونی در بیماری‌های نارسایی مغز استخوان از نقص در تولید سلول‌های خونی[3] ناشی می‌شود، و از افت شمارش سلول‌های خونی به علت تخریب محیطی گویچه‌های سرخ (کم‌خونی همولیتیک)، پلاکت‌ها (پورپورای کاهش پلاکتی با علت نامشخص یا به علت بزرگی طحال)، و گرانولوسیت‌ها (مانند کاهش گویچه‌های سفید به علت ایمنی) متمایز است. آسیب و اختلال عملکرد مغز استخوان همچنین ممکن است ثانویه به عفونت، التهاب یا سرطان باشد.

سندرم‌های نارسایی خونسازی براساس یافته‌های ریخت‌شناختی غالب مغز استخوان طبقه‌بندی می‌شوند (جدول ۱-۱۳۰). با اینکه تشخیص عملی این سندرم‌ها معمولاً واضح است اما این سندرم‌ها ممکن است کاملاً به هم مرتبط باشند به گونه‌ای که تشخیص افتراقی مشکل گردد. ممکن است به نظر برسد که بیمار همزمان دچار دو یا سه بیماری مرتبط با هم است و یا ممکن است به نظر برسد که تشخیص اولیه به تشخیص دیگری تبدیل می‌شود. بسیاری از این سندرم‌ها سازوکار مشترک تخریب مغز استخوان با واسطه ایمنی و برخی عوامل بی‌ثباتی ژنومی دارند که منجر به میزان بالاتر تغییر شکل بدخیمی می‌گردد.

تشخیص سندرم‌های نارسایی مغز استخوان توسط متخصص داخلی و پزشک عمومی با اهمیت است زیرا پیش‌آگهی آنها درصورت عدم‌درمان نامطلوب است؛ درمان‌های مؤثر غالباً در دسترس هستند اما انتخاب و ارائه درمان به بیماران به قدری پیچیده است که نیازمند فوق‌تخصص خون‌شناسی و سرطان‌شناسی می‌باشد.

کم‌خونی آپلاستیک

تعریف

کم‌خونی آپلاستیک عبارت است از پان‌سیتوپنی همراه با کاهش سلول‌های مغز استخوان. کم‌خونی آپلاستیک اکتسابی را باید از نوع درمان‌زاد[4] افتراق داد که به طور شایعی پس از شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک شدید ضدسرطان بروز می‌نماید. کم‌خونی آپلاستیک ممکن است سرشتی[5] نیز باشد: بیماری‌های ژنتیکی کم‌خونی فانکونی و دیس‌کراتوز مادرزادی[6] به صورت ناهنجاری‌های جسمانی ویژه و بروز

1- Hemoglobin-based oxygen carrier
2- hypoproliferative
3- hematopoiesis
4- iatrogenic
5- constitutional
6- dyskeratosis congenita

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۱-۱۳۰ تشخیص‌های افتراقی پان‌سیتوپنی
پان‌سیتوپنی با مغز استخوان کم‌سلول
کم‌خونی آپلاستیک اکتسابی
کم‌خونی آپلاستیک سرشتی (کم‌خونی فانکونی، dyskeratosis congenita)
برخی میلودیسپلازی‌ها
لوسمی آلوسمیک نادر (AML)
برخی لوسمی‌های لنفوئید حاد
برخی از لنفوم‌های مغز استخوان
پان‌سیتوپنی با مغز استخوان سلول‌دار
بیماری‌های اولیه مغز استخوان
میلودیسپلازی‌ها
هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه
میلوفیبروز
برخی از لوسمی‌های آلوسمیک
میلوفتیزی
لنفوم مغز استخوان
لوسمی سلول مویی
ثانویه به بیماری‌های سیستمیک
لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)
پرکاری طحال (hypersplenism)
کمبود فولات و ویتامین B_{12}
عفونت شدید
الکل
بروسلوز
سارکوئیدوز
سل
لیشمانیوز
مغز استخوان کم سلول ± کاهش تعداد سلول‌ها(cytopenia)
تب Q
بیماری لژیونرها
گرسنگی، بی‌اشتهایی عصبی
مایکوباکتری‌ها

پان‌سیتوپنی در اوایل زندگی تظاهر می‌کنند، اما ممکن است به صورت نارسایی مغز استخوان در فرد بزرگسال به ظاهر سالم نیز بروز نمایند. کم‌خونی آپلاستیک اکتسابی اغلب تظاهرات کلیشه‌ای دارد که به صورت شروع ناگهانی افت شمارش سلول‌های خونی در یک فرد جوان بروز می‌کند که قبلاً سالم بوده است. هپاتیت سرم منفی[1] یا مصرف یک دوره از داروی مقصّر ممکن است پیش از آغاز بیماری وجود داشته باشد. تشخیص در موارد فوق ساده است. گاهی اوقات کاهش سلول‌های خونی به صورت متوسط یا ناقص وجود دارد که منجر به بروز ترکیبی از کم‌خونی، لکوپنی و ترومبوسیتوپنی می‌گردد. کم‌خونی آپلاستیک با هر دو بیماری هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH؛ فصل ۱۲۹) و MDS مرتبط است، و در بعضی موارد نمی‌توان تمایز واضحی بین این بیماری‌ها قایل شد.

اپیدمیولوژی

میزان بروز کم‌خونی آپلاستیک اکتسابی در اروپا و اسرائیل به دو مورد در هر میلیون در سال بالغ می‌شود. این رقم در تایلند و چین ۷-۵ نفر در هر میلیون می‌باشد. در مجموع میزان ابتلای زنان و مردان برابر بوده، اما توزیع سنی بیماری دومرحله‌ای است که اوج اصلی شیوع آن در نوجوانان و دهۀ بیست عمر بوده و اوج دوم آن در دوران سالخوردگی می‌باشد.

سبب‌شناسی

منشأ کم‌خونی‌های آپلاستیک از چندین ارتباط بالینی مکرر استنباط شده است(جدول ۲-۱۳۰)؛ متأسفانه این ارتباطات در هر بیمار قابل اطمینان نیستند و ممکن است عامل سببی بیماری نباشند. همچنین از آنجایی که اغلب موارد کم‌خونی آپلاستیک به علت ناشناخته ایجاد می‌شوند، چیزی بجز تاریخچه، این موارد را از مواردی که دارای علّت احتمالی هستند (مانند مواجهه با دارو) جدا نمی‌کند.

پرتوتابی آپلازی مغز استخوان یکی از پیامدهای حاد و عمدۀ پرتوتابی می‌باشد. پرتوتابی به DNA آسیب می‌زند؛ بافت‌های وابسته به میتوز فعال به ویژه مستعد آسیب هستند. حوادث اتمی نه تنها کارکنان نیروگاه‌ها، بلکه کارکنان بیمارستان‌ها، آزمایشگاه‌ها و صنایع (استرلیزه کردن غذا، رادیوگرافی از قطعات فلزی و غیره) و نیز افراد بی‌گناهی را درگیر می‌سازند که در معرض منابع هسته‌ای سرقت شده، بد کار گذاشته شده یا مورد سوء استفاده واقع شده، قرار گرفته‌اند. با این که میزان پرتو تابیده شده را می‌توان از سرعت و میزان کاهش سلول‌های خونی تخمین زد، دوزیمتری با بازسازی صحنۀ مواجهه می‌تواند به برآورد پیش‌آگهی بیماران و حفاظت پرسنل درمانی در مقابل بافت و مواد دفعی رادیواکتیو

1- seronegative

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

جدول ۲-۱۳۰ طبقه‌بندی کم‌خونی آپلاستیک و سیتوپنی‌های منفرد

اکتسابی	ارثی
کم‌خونی آپلاستیک	
ثانویه	کم‌خونی فانکونی
پرتوتابی	دیسکرانوز مادرزادی
داروها و مواد شیمیایی	سندرم شواخمن- دیاموند
اثرات معمول	دیس‌ژنز رتیکولار
اثرات ایدیوسنکراتیک	ترومبوسیتوپنی آمگاکاریوسیتیک
ویروس‌ها	کم‌خونی آپلاستیک خانوادگی
ویروس اپشتین ـ بار(مونونوکلئوز عفونی)	پره‌لوسمی (سوزومی ۷، غیره)
ویروس هپاتیت (هپاتیت غیر A، غیر B، غیر C)	سندرم‌های غیرخونی (داون، Dubowitz، Seckel)
پارو ویروس B_{19} (بحران آپلاستیک گذرا، PRCA)	
HIV-1 (ایدز)	
بیماری‌های ایمنی	
التهاب فاسیایی ائوزنیوفیلی	
لنفوسیتوز گرانولر بزرگ LGL	
کاهش گلبول‌های ایمنی‌خون	
تیموما/ کارسینوم تیموس	
بیماری پیوند علیه میزبان در نقص ایمنی	
هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه	
حاملگی	
ناشناخته	
سیتوپنی‌ها	
PRCA (رجوع به جدول ۴-۱۳۰)	PRCA مادرزادی (کم‌خونی دیاموند ـ بلاک‌فان)
نوتروپنی / آگرانولوسیتوز	
ایدیوپاتیک	سندرم کوستمن
دارو ـ سموم	سندرم شواخمن ـ دیاموند
LGL	دیس‌ژنزی رتیکولار
آپلازی خالص گویچه سفید (+ / - تیموم)	
ترومبوسیتوپنی	
داروها ـ سموم	ترومبوسیتوپنی آمگاکاریوسیتیک
ایدیوپاتیک آمگاکاریوسیتیک	ترومبوسیتوپنی همراه با فقدان استخوان رادیوس

توجه: PRCA= آپلازی خالص گویچه‌های قرمز.

کمک کند. میلودیسپلازی و لوسمی از اثرات دیررس پرتوتابی هستند، در حالی که کم‌خونی آپلاستیک احتمالاً چنین نیست.

مواد شیمیایی بنزن یکی از علل مشهور ایجاد نارسایی مغز استخوان محسوب می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک، بالینی و آزمایشگاهی گسترده‌ای رابطه بین بنزن و کم‌خونی آپلاستیک، لوسمی‌حاد و ناهنجاری‌های خون و مغز استخوان را نشان داده‌اند. میزان وقوع لوسمی به‌طور کلی با مقدار مواجههٔ تجمعی با بنزن رابطه دارد ولی نقش استعداد فردی را نیز نباید فراموش کرد زیرا حتی از کارگرانی که به شدت در معرض مواجهه قرار گرفته‌اند، تنها تعداد محدودی دچار مسمومیت مغز استخوان می‌شوند. اخذ شرح حال شغلی از بیماران، بخصوص در صنایعی که از بنزن برای مقاصد ثانویه، معمولاً بعنوان حلال، استفاده می‌شود، حایز اهمیت می‌باشد. با تنظیم مواجههٔ صنعتی با بنزن، بیماری‌های خونی مرتبط

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

با آن نیز کاهش یافته‌اند. اگر چه در حال حاضر عموماً از بنزن به عنوان حلّال خانگی استفاده نمی‌شود ولیکن مواجهه با متابولیت‌های آن در رژیم غذایی عادی و محیط همچنان وجود دارد. رابطه نارسایی مغز استخوان با سایر مواد شیمیایی کمتر مستدل است.

داروها (جدول ۳-۱۳۰) بسیاری از داروهای شیمی درمانی خاصیت سرکوب‌کنندگی عملکرد مغز استخوان دارند. این اثر داروها وابسته به دوز بوده و در تمام دریافت‌کنندگان داروها دیده می‌شود. در مقابل، واکنش‌های ایدیوسنکراتیک در گروه بزرگ و متنوعی از داروها و مشتقات آنها باعث ایجاد کم‌خونی آپلاستیک بدون ارتباط با مقدار دارو می‌شود. این ارتباطات عمدتاً مبتنی بر گزارشات موردیِ (case report) جمع‌آوری شده بود تا اینکه در دهۀ ۱۹۸۰ یک مطالعۀ بین‌المللی بزرگ در اروپا، ارتباطات دارویی را بصورت کمّی مورد بررسی قرار داد. این مطالعه بخصوص ضد التهاب‌های غیراستروئیدی، سولفونامیدها، داروهای مهارگر تیروئید (thyrostatic)، برخی داروهای روانگردان، پنی‌سیلامین، آلوپورینول و طلا را دربر می‌گرفت. اطلاعات حاصله الزاماً رابطه علت و معلولی را در تمامی موارد نشان ندادند. امکان دارد از دارویی برای رفع علایم اولیه نارسایی مغز استخوان استفاده شده باشد (مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها برای تب یا بیماری‌های ویروسی) یا مصرف دارو سبب ایجاد اولین علامت بیماری قبلی شده باشد (ایجاد پتشی با مصرف NSAIDs در بیماران مبتلا به ترومبوسپتوپنی). در مجموع وقوع حوادث ایدیوسنکراتیک، با این که مخرب هستند ولی مورد بسیار نادری به حساب می‌آیند. برآورد احتمال خطر، معمولاً در صورتی که براساس مطالعات جمعیتی استوار باشد، کمتر است؛ به علاوه طی این مطالعات کم‌بودن احتمال خطر مطلق نیز مشخص‌تر می‌گردد. حتی افزایش ده تا بیست برابر احتمال خطر در یک بیماری نادر به معنی وجود موارد کم‌خونی آپلاستیک ناشی از دارو به تعداد انگشت‌شمار در میان صدها هزار بیماری است که در معرض دارو قرار داشته‌اند.

جدول ۳-۱۳۰ داروها و مواد شیمیایی مرتبط با کم‌خونی آپلاستیک

عواملی که در دوز رایج یا مواجهه طبیعی معمولاً باعث سرکوب مغز استخوان به عنوان مسمومیت عمده می‌شوند:

عوامل سیتوتوکسیک در شیمی‌درمانی: عوامل آلکیله‌کننده، آنتی‌متابولیت‌ها، داروهای ضدمیتوز، برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها

عواملی که معمولاً، اما نه همواره، باعث آپلازی مغز استخوان می‌گردند:

بنزن

عوامل مرتبط با کم‌خونی آپلاستیک با احتمال اندک:

کلرامفنیکل

حشره‌کش‌ها

داروهای ضد تک‌یاخته: کیناکرین و کلروکین، مپاکرین

NSAIDs (فنیل بوتازون، ایندومناسین، بروفن، سولینداک، آسپیرین)

داروهای ضدتشنج (هیدانتوئین‌ها، کاربامازپین، فناسمید، فلبامات)

فلزات سنگین (طلا، آرسنیک، بیسموت، جیوه)

سولفونامیدها: برخی آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضدتیروئیدی (متی‌مازول، متیل تیواوراسیل، پروپیل تیواوراسیل)

داروهای ضد دیابت (تولبوتامید، کلرپروپامید) مهارکنندگان کربنیک آنهیدراز (استازولامید، متازولامید)

داروهای آنتی‌هیستامین (سایمتیدین، کلرفنیرآمین)

D- پنی‌سیلامین

استروژن‌ها (در حاملگی و در دوزهای بالا در حیوانات)

عواملی که رابطه ضعیف با کم‌خونی آپلاستیک دارد:

سایر آنتی‌بیوتیک‌ها (استرپتومایسین، تتراسیکلین، متی‌سیلین، مبندازول، تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول، فلوسیتوزین)

آرامبخش‌ها (کلرپرومازین، پروکلرپرازین، پیپراستازین، کلردیازپوکساید، مپروبامات، متی‌پریلون)

آلوپورینول

متیل‌دوپا

کینیدین

لیتیوم

گوانیدین

پتاسیم پرکلرات

تیوسیانات

کاربی‌مازول

توجه: واژه‌های ایتالیک نشانگر وجود ارتباط مستحکم‌تر با کم‌خونی آپلاستیک می‌باشند.

عفونت‌ها هپاتیت شایع‌ترین عفونت پیش از کم‌خونی آپلاستیک است به‌طوری که وقوع کم‌خونی آپلاستیک متعاقب هپاتیت حدود ۵٪ موارد بیماریزایی را در اغلب موارد به خود اختصاص می‌دهد. مبتلایان، اغلب مردان جوان هستند که در حدود ۱ تا ۲ ماه پس از بهبود التهاب کبدی دچار پان‌سیتوپنی شدیدی گردیده‌اند. هپاتیت، سرم منفی است (غیر A، غیر B، غیر C) و احتمالاً ناشی از یک عامل عفونی است که تاکنون کشف نشده است. نارسایی برق‌آسای کبدی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

متعاقب هپاتیت‌های سرم منفی در کودکان رخ می‌دهد و نارسایی مغز استخوان در این افراد بسیار شایع است. به ندرت کم‌خونی آپلاستیک به‌دنبال مونونوکلئوز عفونی اتفاق می‌افتد. پاروویروس B_{19} عامل ایجاد بحران گذرای آپلاستیک در کم‌خونی‌های همولیتیک و برخی از آپلازی‌های خالص گویچهٔ قرمز (PRCA)، معمولاً باعث نارسایی عمومی مغز استخوان نمی‌شود. کاهش تعداد سلول‌های خونی در طول دوره بسیاری از بیماری‌های ویروسی و باکتریایی دیده می‌شود که البته خفیف بوده و با بهبود عفونت قابل برگشت می‌باشد.

بیماری‌های ایمونولوژیک آپلازی یکی از پیامدهای عمده و علت اجتناب‌ناپذیر مرگ در بیماری واکنش پیوند علیه میزبان (GVHD) مرتبط با انتقال فراورده‌های خون می‌باشد که تحت پرتوتابی قرار نگرفته‌اند و به فرد گیرنده‌ای که مبتلا به نقص ایمنی است تزریق می‌شوند. رابطهٔ محکمی بین کم‌خونی آپلاستیک با سندرم نادر کلاژن ـ عروقی به نام التهاب فاسیایی ائوزینوفیلی[1] دیده می‌شود. این سندرم با سفتی دردناک بافت‌های زیر پوستی مشخص می‌شود (فصل ۳۸۲). تیموم و کاهش ایمونوگلبولین‌های خون گهگاه با آنمی آپلاستیک همراهی دارند. پان‌سیتوپنی و هیپوپلازی مغز استخوان می‌تواند در لوپوس اریتماتوی سیستمیک نیز وجود داشته باشد.

حاملگی به ندرت امکان ایجاد و عود کم‌خونی آپلاستیک طی بارداری وجود دارد که به‌دنبال ختم حاملگی، به صورت زایمان یا سقط خودبخودی یا القاء شده، رفع می‌شود.

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) وجود جهش اکتسابی در ژن PIG-A در سلول ریشه‌ای خونساز برای بروز PNH لازم است ولی در افراد طبیعی نیز احتمالاً جهش فوق به‌طور شایع روی می‌دهد. در صورت تکثیر سلول‌های ریشه‌ای جهش‌یافته، دودمانی از نسل سلول‌ها با کمبود پروتئین‌های غشایی متصل به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول به وجود می‌آیند (فصل ۱۲۹). در تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک امکان شناسایی دودمان‌های کوچکی از سلول‌های دارای نقص در زمان بروز بیماری وجود دارد [همچنین امکان مشاهدهٔ سلول‌های PNH در موارد MDS وجود دارد]. مطالعاتی که بر روی عملکرد مغز استخوان مبتلایان به PNH انجام شده است، حتی بیمارانی که تظاهر اصلی آنها همولیز است، نشان‌دهنده نقص خونسازی می‌باشد. در بیماران با تشخیص بالینی اولیه PNH، بخصوص افراد جوانتر، امکان بروز آپلازی واضح مغز استخوان و پان‌سیتوپنی وجود دارد؛ در بیماران با تشخیص اولیهٔ کم‌خونی آپلاستیک، احتمال وقوع PNH همولیتیک، سال‌ها پس از بهبود شمارش سلول‌های خون وجود دارد.

اختلالات سرشتی کم‌خونی فانکونی اختلال اتوزومال مغلوبی است که با پان‌سیتوپنی پیشرونده، ناهنجاری‌های رشدی یا تکاملی مادرزادی و افزایش خطر بدخیمی تظاهر می‌کند. کروموزوم‌ها در کم‌خونی فانکونی بشدت نسبت به اثر عوامل ایجاد کنندهٔ پیوند متقاطع در ساختمان DNA حساس‌اند و این پدیده پایهٔ یک آزمون تشخیصی می‌باشد. بیماران مبتلا به‌طور معمول قد کوتاهی داشته، دارای لکه‌های شیرقهوه[2] روی پوست و ناهنجاری‌های انگشت شست، رادیوس و دستگاه ادراری تناسلی هستند. حداقل ۱۶ نقص ژنتیکی مختلف (که همه بجز یکی دارای ژن شناخته شده هستند) تعیین شده‌اند. شایع‌ترین آن نوع A بوده که ناشی از جهش در FANCA می‌باشد. بیشتر محصولات ژنی کم‌خونی فانکونی، مجموعهٔ پروتئینی را می‌سازند که FANCD2 را با اتصال به مونومر یوبیکوئیتین[3] فعال می‌کند تا نقشی در پاسخ سلولی به آسیب DNA و بخصوص اتصال متقاطع بین زنجیره‌ای ایفا کند.

دیسکراتوز مادرزادی، با سه‌گانه لکوپلازی غشاهای مخاطی، ناخن‌های دیستروفیک، هیپرپیگمانتاسیون مشبّک و با بروز کم‌خونی آپلاستیک در دوران کودکی تظاهر می‌کند. دیسکراتوز ناشی از جهش‌های ژنی کمپلکس ترمیمی تلومر می‌باشد، که در سلول‌های در حال تکثیر به عنوان پایدارکننده طول تلومر عمل می‌کند. نوع وابسته به کروموزوم X به علت وقوع جهش در ژن DKC1 (dyskerin) ایجاد می‌شود. شکل ناشایعتر این بیماری که بصورت اتوزوم

1- eosinophilic fasciitis 2- café au lait spots

۳- monoubiquitination: یوبیکوئیتین، پروتئین کوچکی متشکل از ۷۶ اسید آمینه است که در جریان تکامل حفظ شده و در تمام یوکاریوتها حضور دارد و نقش تنظیمی در پایداری، عملکرد و جایگیری درون سلولی طیف گسترده‌ای از پروتئین‌ها دارد. تغییر پس از ترجمهٔ یک پروتئین توسط اتصال یک یا چند مونومر یوبیکوئیتین با پیوند کووالان را ubiquitination گویند ـ مترجم.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

غالب به ارث می‌رسد، با جهش در ژن TERC و TERT مرتبط می‌باشد. ژن TERC یک الگوی RNA [1] و ژن TERT یک نسخه بردار معکوس تجزیه‌گر [2] (تلومراز) را رمزگذاری می‌کند. جهش‌هایی در ژن TNF2، که پروتئین‌های محافظی را که به تلومر DNA متصل (جزئی از مجموعه shelterin) می‌شود را رمزگذاری می‌کند. نیز در دیس‌کراتوز رخ می‌دهد.

مبتلایان به سندرم شواخمن ـ دیاموند با نوتروپنی به نارسایی پانکراس و سوءجذب در ابتدای زندگی تظاهر می‌یابند. بیشتر بیماران جهش‌های هتروزیگوت مرکب در SBDS دارند که ممکن است بر روی عملکرد بافت بنیادی مغز استخوان و بیوژنز ریبوزومی (مانند بلاک‌فان ـ دیاموند) اثر داشته باشد.

با وجود اینکه این سندرم‌های سرشتی می‌توانند گهگاه در بالغین تظاهر یابند، جهش‌های ژنی همچنین، عامل خطر برای نارسایی مغز استخوان محسوب می‌شوند در اختلالات تلومری اخیراً شناخته شده، جهش در TERT و TERC اثرات اندکی روی عملکرد خونسازی دارند. تظاهرات معمول شامل نه تنها آنمی آپلاستیک شدید بلکه نوع متوسط آن نیز می‌شود که می‌تواند مزمن و غیر پیشرونده می‌باشد و شامل آنمی ماکروسیتیک یا ترومبوسیتوپنی می‌شود. آنومالی‌های فیزیکی معمولاً در بیمار دیده نمی‌شود با این وجود خاکستری شدن زودرس موها می‌تواند یک کلید تشخیصی باشد. یک سابقه خانوادگی دقیق ممکن است فیبروز ریوی و سیروز کبدی را مشخص کند. درگیری‌های اختصاصی مغز استخوان، کبد و ریه به علت نفوذ فنوتیپ بالینی هم در خانواده‌ها و هم در وابستگان بسیار متغیر است. نفوذ متغیر به معنای این است که جهش‌های TERT و TERC عامل خطر برای نارسایی مغز استخوان هستند چرا که اعضای خانواده با جهش‌های مشابه ممکن است طبیعی باشند یا اختلالات هماتولوژیک اندکی داشته باشند ولی اثرات ناکافی بودن خونسازی (جبران شده) بیشتری را داشته باشند.

پاتوفیزیولوژی

نارسایی مغز استخوان می‌تواند به‌دنبال واردآمدن آسیب شدید به مجموعهٔ سلول‌های خونساز ایجاد شود. در کم‌خونی آپلاستیک، جایگزینی چربی در مغزاستخوان در مورفولوژی نمونه بیوپسی (شکل ۱-۱۳۰) و MRI ستون فقرات قابل مشاهده است. تعداد سلول‌های واجد CD34، به عنوان شاخص سلول‌های خونساز اولیه، به شدت کاهش یافته و در بررسی‌های عملکردی، سلول‌های پیش‌ساز نخستین و متعهد تقریباً وجود ندارند. بررسی آزمایشگاهی نشان‌دهنده کاهش تودهٔ سلول‌های ریشه‌ای به میزان مساوی یا کمتر از ۱٪ حد طبیعی، در زمان بروز بیماری شدید است.

در موارد کم‌خونی آپلاستیک سرشتی، نقصی داخل سلول ریشه‌ای وجود دارد زیرا سلول‌های بیماران مبتلا به کم‌خونی فانکونی هنگام مواجهه با مواد شیمیایی خاص دچار آسیب کروموزومی و مرگ می‌شوند. در برخی بیماران مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک تلومرها به دلیل جهش‌های هتروزیگوت در ژن‌های مجموعهٔ ترمیم تلومر، کوتاه هستند. تلومرها همچنین به صورت فیزیولوژیک در نارسایی مغز استخوان اکتسابی به علت تقاضای مکرر در یک ذخیره محدود سلول بنیادی، کوتاه هستند.

صدمات دارویی صدمات خارجی به مغز استخوان به دنبال آسیب‌های شیمیایی یا فیزیکی، نظیر مقادیر زیاد پرتوتابی و مواجهه با مواد شیمیایی سمی رخ می‌دهد. در اکثر واکنش‌های ایدیوسنکراتیک که در دوزهای معمولی داروهای طبّی رخ می‌دهند، تغییر متابولیسم داروها به‌عنوان مکانیسم احتمالی مطرح شده است. مسیرهای متابولیک بسیاری از داروها و مواد شیمیایی، بخصوص مواد قطبی [3] و مواد با حلالیت کم در آب، تبدیل آنزیمی این مواد به ترکیبات الکتروفیلیک با خاصیت واکنشی بالا را شامل می‌شود. این مواد واسطه‌ای به‌دلیل تمایل اتصال به ماکرومولکول‌های سلولی سمی هستند. به‌عنوان مثال مشتقات هیدروکینون‌ها وکینولون‌ها مسئول ایجاد صدمات بافتی ناشی از بنزن هستند. تولید بیش از حد واسطه‌های سمی یا نارسایی در سمیت‌زدایی این مواد واسطه‌ای، ممکن است تحت کنترل عوامل ژنتیک باشد و فقط حین مصرف دارویی خاص بروز نماید. ویژگی و پیچیدگی مسیرهای متابولیک، نشانگر وجود جایگاه‌های حساس ژنی متعدد بوده و نادربودن واکنش‌های دارویی ایدیوسنکراتیک را توجیه می‌کند.

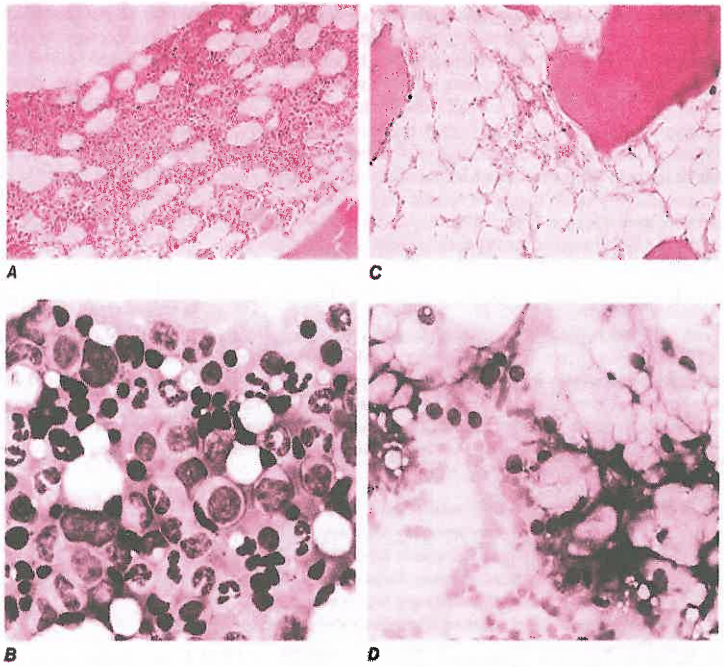
صدمات با واسطهٔ ایمنی مشاهدهٔ بهبود عملکرد مغز استخوان در برخی از بیماران که جهت پیوند مغز استخوان،

1- template

2- catalytic reverse transcriptase

۳- احتمالاً "غیرقطبی" یا همان "nonpolar" صحیح می‌باشد ـ مترجم.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۳۰. مغز استخوان طبیعی و نرمال. A. بیوپسی مغز استخوان طبیعی. **B.** گسترهٔ آسپیراسیون مغز استخوان طبیعی. در حالت طبیعی مغز استخوان حاوی ۷۰-۳۰٪ سلول می‌باشد که مخلوط ناهمگونی از سلول‌های میلوئید، اریتروئید و لنفوئید می‌باشد. **C.** بیوپسی کم‌خونی آپلاستیک. **D.** گسترهٔ آسپیراسیون مغز استخوان در کم‌خونی آپلاستیک که نشان‌دهنده جایگزینی چربی بجای بافت خون‌ساز می‌باشد. تنها باقی‌ماندهٔ سلول‌های استرومایی و لنفوئیدی دیده می‌شود.

گلبولین ضدلنفوسیت‌ها[1] (ALG) مصرف کرده‌اند، برای اولین بار احتمال وجود علل ایمنی برای کم‌خونی آپلاستیک را مطرح کرد. به‌دنبال آن، ملاحظهٔ شکست مکرر پیوند سادهٔ مغز استخوان در دوقلوهای همسان، بدون شیمی‌درمانی، تأییدی بر این فرضیه بود. این امر، مخالف فقدان سادهٔ سلول‌های ریشه‌ای به عنوان علت نارسایی مغزاستخوان و موافق وجود عوامل متعلق به میزبان در ایجاد نارسایی مغز استخوان بود. یافته‌های آزمایشگاهی، به نفع وجود نقش مهم سیستم ایمنی در وقوع کم‌خونی آپلاستیک هستند. سلول‌های خون و مغز استخوان بیماران مبتلا قادر به سرکوب رشد سلول‌های پیش‌ساز خونساز طبیعی بوده و از سوی دیگر، جداکردن سلول‌های T از مغز استخوان مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک، باعث بهبود تشکیل کلونی در شرایط آزمایشگاهی می‌شود. افزایش تعداد سلول‌های T سیتوتوکسیک فعال شده در بیماران مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک دیده می‌شود که معمولاً با درمان‌های سرکوبگر ایمنی از تعداد آنها کاسته می‌شود. سیتوکین‌های نوع I دخالت دارد و اینترفرون گاما (INF-γ) باعث بروز Fas برروی سطح سلول‌های CD34 می‌شوند که موجب مرگ آپوپتیک سلول می‌شود. رخدادهای اولیهٔ دستگاه ایمنی در کم‌خونی آپلاستیک به‌خوبی مشخص نشده‌اند. یک پاسخ اولیگوکلونال سلول T دلالت بر محرک آنتی‌ژنی دارد. وقوع نادر کم‌خونی آپلاستیک، به رغم وجود مواجهه‌های شایع (داروها، هپاتیت سرم منفی) بیانگر این است که برخی جنبه‌های پاسخ ایمنی که تحت کنترل عوامل ژنتیک هستند، قادر به تبدیل پاسخ طبیعی فیزیولوژیک به روند خودایمنی غیرطبیعی پایدار هستند. این موارد عبارتند از: پلی‌مورفیسم در آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی[2]، ژن‌های سیتوکین، و ژن‌های تنظیم‌کنندهٔ قطبیّت سلول T و عملکرد عوامل مؤثر.

1- antilymphocyte globulin

2- histocompatibility

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ویژگی‌های بالینی

شرح حال کم‌خونی آپلاستیک ممکن است به صورت ناگهانی یا تدریجی شروع شود. خونریزی شایع ترین علامت اولیهٔ بیماران می‌باشد؛ معمولاً سابقهٔ چند روزه یا چند هفته‌ای کبودی آسان، خونریزی از لثه، خونریزی از بینی، خونریزی شدید طی دورهٔ قاعدگی و گاهی پتشی گزارش می‌شود. خونریزی شدید همراه با ترومبوسیتوپنی غیرمعمول بوده ولی مقادیر اندک خونریزی در CNS می‌تواند به خونریزی داخل جمجمه‌ای فاجعه‌آمیز یا خونریزی شبکیه منجر شود. همچنین علایم کم‌خونی شامل سستی، ضعف، تنگی نفس و احساس ضربات مکرر درگوش شایع هستند. به ندرت ابتلا به عفونت جزء اولین علایم بیماران مبتلا می‌باشد (برخلاف آگرانولوسیتوز که طی آن فارنژیت، عفونت آنورکتال و سپسیس واضح در ابتدا دیده می‌شود). ویژگی مهم کم‌خونی آپلاستیک عبارت است از محدودبودن علایم به سیستم خونی و اینکه بیماران به رغم کاهش تعداد سلول‌های خونی، از لحاظ ظاهری کاملاً خوب بنظر می‌رسند. در صورت وجود علایم عمومی و کاهش وزن باید سایر علل پان‌سیتوپنی را مدنظر قرار داد. سابقه مصرف دارو، تماس با مواد شیمیایی و عفونت‌های ویروسی بایستی با پرسش مکرر از بیماران استخراج شود. سابقهٔ خانوادگی بیماری‌ها یا ناهنجاری‌های خونی، فیبروز ریوی یا کبدی یا خاکستری شدن زودرس مو، تلومروپاتی را مطرح می‌کند.

معاینهٔ بالینی به‌طور معمول، پتشی و کبودی دیده می‌شود و امکان خونریزی شبکیه وجود دارد. معاینه لگن و رکتوم را می‌توان اغلب به تعویق انداخت و درصورت انجام آن بایستی در کمال آرامش و پرهیز از تروما صورت گیرد که اغلب خونریزی از دهانه سرویکس و یا وجود خون در مدفوع به چشم می‌خورد. رنگ‌پریدگی پوست و غشاهای مخاطی، به استثنای موارد حاد و مواردی که قبلاً خون دریافت کرده‌اند، شایع است. وقوع عفونت هنگام بروز تظاهرات، ناشایع است ولی امکان بروز آن درصورت علامتداربودن بیمار به‌مدت چند هفته وجود دارد. بزرگی گره‌های لنفاوی و بزرگی طحال در کم‌خونی آپلاستیک بسیار غیرمعمول است. لکه‌های شیرقهوه روی پوست و قدکوتاه بیانگر وجود کم‌خونی فانکونی بوده، شکل خاص ناخن‌ها و لکوپلاکی، نشانگر دیس‌کراتوز مادرزادی می‌باشد و خاکستری‌شدن مو (و استفاده از رنگ مو برای پنهان‌کردن آن) نقص تلومراز را نشان می‌دهد.

بررسی‌های آزمایشگاهی

خون گسترهٔ خون نشاندهندهٔ اریتروسیت‌های بزرگ و کمبود پلاکت و گرانولوسیت است. MCV اغلب افزایش یافته و رتیکولوسیت‌ها وجود ندارند یا اندک هستند. تعداد لنفوسیت‌ها ممکن است طبیعی باشد یا دچار کاهش شده باشد. وجود سلول‌های میلوئید نابالغ، نشانگر لوسمی یا MDS است. وجود گویچه‌های قرمز هسته‌دار نشانه‌ای از فیبروز یا ارتشاح توموری مغز استخوان به حساب می‌آید. همچنین وجود پلاکت‌های غیرطبیعی نشانه‌ای از تخریب محیطی آنها یا MDS می‌باشد.

مغز استخوان مغز استخوان به سادگی آسپیره شده ولی در گستره، رقیق به نظر می‌رسد. نمونه بیوپسی دارای چربی، ممکن است حین برداشت با چشم غیرمسلح نیز رنگ‌پریده بنظر برسد. عدم توانایی آسپیراسیون (dry tap) بیانگر وجود فیبروز یا میلوفتیزیس می‌باشد. در آپلازی شدید، گسترهٔ نمونهٔ آسپیره شده مغز استخوان تنها نشان‌دهنده گویچه‌های قرمز، لنفوسیت‌های باقیمانده و سلول‌های استرومایی می‌باشد. نمونه بیوپسی با طولی بیش از یک سانتی‌متر، برای بررسی سلولی اهمیت بیشتری دارد و در بررسی میکروسکوپی آن عمدتاً بافت چربی دیده می‌شود و سلول‌های خونساز کمتر از ۲۵٪ فضای مغزاستخوان را اشغال کرده‌اند. در موارد بسیار شدید تقریباً ۱۰۰٪ نمونه بیوپسی از چربی تشکیل یافته است. ارتباط قوی بین شدت بیماری با تعداد سلول مغز استخوان وجود ندارد. این موضوع تا حدودی به علت کاهش فیزیولوژیک سلول‌های مغز استخوان با افزایش سن می‌باشد. به علاوه، در برخی از بیماران با شدت متوسط بیماری، نمونهٔ بیوپسی ستیغ ایلیاک از سلول تهی بوده در حالیکه در موارد شدید امکان ملاحظهٔ نواحی خونساز (hot spot) وجود دارد. در صورت ناکافی‌بودن نمونه بیوپسی از ستیغ ایلیاک، باید نمونه از جناغ نیز گرفته شود. بقایای سلول‌های خونساز به استثنای خونسازی مگالوبلاستیک خفیف باید از لحاظ مورفولوژی طبیعی باشند. تعداد مگاکاریوسیت‌ها به شدت کاهش یافته و معمولاً وجود ندارند. وجود گرانولوم (در نمونه بافتی) می‌تواند نشانه‌ای از وجود عامل عفونی به عنوان علت نارسایی مغز استخوان باشد.

مطالعات کمکی برای کنارگذاشتن تشخیص کم‌خونی فانکونی، باید مطالعات شکستگی کروموزومی بر روی خون

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

محیطی با استفاده از دی‌اپوکسی بوتان[1] یا میتومایسین C در کودکان و بزرگسالان جوان‌تر انجام گیرد. طول بسیار کوتاه تلومر قویاً مطرح‌کنندهٔ وجود تلومراز یا جهش محافظ (shelterin) است که می‌تواند با مطالعات فامیلی و توالی نوکلئوتیدی پیگیری شود. مطالعات کروموزومی برروی مغز استخوان، اغلب برای تأیید MDS انجام می‌شود که در کم‌خونی‌های آپلاستیک معمول حتماً باید منفی باشد. فلوسیتومتری یک آزمون تشخیصی حساس برای PNH را ارائه می‌کند. مطالعات سرولوژی ممکن است شواهد عفونت‌های ویروسی، بخصوص ویروس اپشتین ـ بار و HIV را نشان دهند. آنمی آپلاستیک بعد از هپاتیت، سرم منفی است. اندازهٔ طحال، در صورت عدم اطمینان در معاینه با دست، باید توسط CTاسکن یا سونوگرافی بررسی شود. می‌توان از MRI برای بررسی وجود چربی در استخوان‌های مهره‌ای و تمایز MDS از آپلازی استفاده نمود.

تشخیص

تشخیص کم‌خونی آپلاستیک معمولاً ساده است و بر اساس وجود پان‌سیتوپنی همراه با مغزاستخوان سرشار از چربی مسجل می‌شود. کم‌خونی آپلاستیک، بیماری جوانان بوده، در موارد پان‌سیتوپنی نوجوانان و بزرگسالان جوان، باید در رأس تشخیص‌ها قرار بگیرد. در مواقعی که پان‌سیتوپنی ثانویه است، تشخیص اولیه به سهولت با گرفتن شرح حال و معاینه فیزیکی بدست می‌آید: وجود طحال بزرگ در سیروز الکلی، سابقهٔ سرطان متاستاتیک یا SLE یا ابتلا به سل ارزنی واضح در رادیوگرافی قفسه سینه (جدول ۱-۱۳۰).

مشکلات تشخیصی می‌تواند در صورت بروز تظاهرات غیرمعمول و در بین بیماری‌های خونی مرتبط ایجاد گردد. در حالی که شایع‌ترین حالت پان‌سیتوپنی می‌باشد، برخی بیماران با مغز استخوان کم سلول، فقط دچار کاهش یک یا دو رده از سه ردهٔ سلولی می‌شوند که بعدها به سمت پان‌سیتوپنی پیش می‌رود. از لحاظ ریخت‌شناسی، مغزاستخوان در حالات سرشتی کم‌خونی آپلاستیک تفاوتی با موارد اکتسابی ندارد. تشخیص براساس سابقه خانوادگی، سابقهٔ شمارش غیرطبیعی سلول‌های خون از زمان کودکی یا وجود ناهنجاری‌های فیزیکی مطرح می‌شود. تمایز کم‌خونی آپلاستیک از موارد MDS کم‌سلول مشکل است. یافتن ریخت‌شناسی غیرطبیعی، بخصوص ناهنجاری‌های مگاکاریوسیت‌ها، سلول‌های پیش‌ساز میلوئید و ناهنجاری‌های واضح سیتوژنیک به نفع تشخیص MDS می‌باشد (پایین را ملاحظه نمایید).

پیش‌آگهی

روند طبیعی کم‌خونی آپلاستیک شدید، شامل پیشرفت سریع بیماری و مرگ می‌باشد. تزریق گویچه‌های قرمز و در پی آن، پلاکت و تجویز آنتی‌بیوتیک مؤثر تا حدی مفید واقع می‌شود ولی فقط تعداد اندکی از بیماران به‌طور خودبخودی بهبود می‌یابند. مهمترین عامل تعیین‌کنندهٔ پیش‌آگهی بیماران، شمارش سلول‌های خونی می‌باشد؛ بیماری شدید با وجود دو مورد از سه معیار زیر مشخص می‌شود: شمارش مطلق نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ عدد در میکرولیتر، شمارش پلاکت کمتر از ۲۰ هزار در میکرولیتر و شمارش رتیکولوسیت تصحیح شده کمتر از ۱٪ (یا شمارش رتیکولوسیت مطلق کمتر از ۶۰ هزار در میکرولیتر). با درمان‌های سرکوبگر ایمنی مؤثر، تعداد مطلق رتیکولوسیت‌ها ($<۲۵۰۰۰/\mu L$) و لنفوسیت‌ها ($>۱۰۰۰/\mu L$) ممکن است پیش‌بینی کننده بهتری از نظر پاسخ به درمان و نتیجه طولانی‌مدت باشد.

درمان کم‌خونی آپلاستیک

در موارد شدید اکتسابی، درمان از طریق جایگزینی سلول‌های خونساز (و سیستم ایمنی) به روش پیوند سلول‌های ریشه‌ای و یا بازگرداندن فعالیت مغز استخوانِ باقیماندهٔ بیمار از طریق سرکوب سیستم ایمنی امکان‌پذیر می‌باشد. مصرف گلوکوکورتیکوئیدها به عنوان درمان اولیه بی‌اثر بوده است. تماس دارویی یا شیمیایی مشکوک باید قطع شود. با توجه به این که امکان بهبود خودبخودِ کاهش شدید شمارش سلول‌های خون نادر می‌باشد، بجز در موارد کاهش خفیف شمارش سلول‌های خونی، تأخیر در انجام درمان توصیه نمی‌شود.

پیوند سلول ریشه‌ای خونساز

انجام پیوند مغزاستخوان بهترین درمان در بیماران جوان دارای خواهر یا برادر اهداکنندهٔ کاملاً سازگار است (فصل ۱۳۹e). به محض تشخیص کم‌خونی آپلاستیک در افراد جوان یا کودکان باید اقدام به تعیین HLA[2] نمود. برای

1- diepoxybutane
2- HLA typing

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

احتراز از حساس نمودن بیمار نسبت به آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی باید از انتقال خون افراد خانواده به بیمار اجتناب کرد. با این که تجویز خون به بیمار در کل باید محدود باشد، تجویز تعداد محدودی از محصولات خونی تأثیر جدی بر نتیجهٔ پیوند ندارد. با انجام پیوند آلوژنیک (درون گونه‌ای) از برادر یا خواهر با سازگاری بافتی کامل، میزان بقاء طولانی‌مدت در کودکان مبتلا، به حدود ٪۹۰ می‌رسد. عوارض و مرگ‌ومیر ناشی از پیوند در بزرگسالان، به دلیل بالابودن احتمال وقوع عفونت‌های شدید یا GVHD مزمن، افزایش می‌یابد.

بیشتر بیماران، دسترسی به برادر یا خواهر مناسب برای اهدای پیوند ندارند. گاهی ممکن است سازگاری فنوتیپی کاملی در اعضاء خانواده یافت شود که همان کارآیی را دارد. سایر اهداکننده‌های مغزاستخوان نیز، شامل داوطلبین غیرخویشاوند که از لحاظ بافتی سازگاری دارند و یا اعضاء نزدیک خانواده که از سازگاری کامل برخوردار نیستند، بعنوان جایگزین در دسترس هستند. استفاده از روش‌های دقیق جورسازی HLA، رژیم‌های آماده‌سازی مؤثرتر و پیشگیری از GVHD، منجر به بهبود میزان بقا در بیمارانی گردیده است که از طریق اهداکننده جایگزین پیوند شده‌اند، در برخی مطالعات این میزان با میزان بقای بیمارانی که از خواهر یا برادر سازگار پیوند دریافت کرده‌اند یکسان است. این بیماران در معرض خطر عوارض دیررس، بخصوص میزان بیشتر سرطان، در صورت استفاده از پرتوتابی برای آماده‌سازی هستند.

سرکوب ایمنی

رژیم استاندارد گلبولین ضد تیموسیت (ATG) در ترکیب با سیکلوسپورین در ۷۰-۶۰٪ بیماران منجر به بهبود خونی (عدم نیاز به تزریق خون و تعداد کافی لکوسیت برای مقابله با عفونت) می‌شود. کودکان به ویژه بهبود می‌یابند. در حالی که بالغین مسن‌تر از عوارض ناشی از وجود بیماری‌های همزمان رنج می‌برند. بقای بیماران رابطهٔ قوی با پاسخ خونی قاطع و زودرس آنها دارد؛ بهبود تعداد گرانولوسیت‌ها معمولاً طی ۲ ماه پس از شروع درمان بروز می‌کند. در اکثر بیماران بهبودیافته، تا حدی کاهش تعداد سلول‌های خون و بالابودن MCV وجود دارد و وضعیت سلولی مغز استخوان خیلی آهسته، طبیعی می‌شود، اگر این اتفاق نیافتد. عود بیماری (پان‌سیتوپنی راجعه) شایع است که غالباً با قطع سیکلوسپورین دیده می‌شود. در این حالت اکثریت بیماران، و نه همه، به درمان مجدد با داروهای سرکوب‌گر ایمنی پاسخ می‌دهند و برخی بیماران به تجویز مداوم سیکلوسپورین وابسته می‌گردند. وقوع MDS با ناهنجاری‌های بارز ریخت‌شناسی یا سیتوژنیک مغز استخوان، تقریباً در ۱۵٪ بیماران درمان شده رخ می‌دهد که معمولاً (اما نه همواره) با بازگشت پان‌سیتوپنی همراه است و در برخی از بیماران لوسمی ایجاد می‌شود. PNH را می‌توان در زمان بروز کم‌خونی آپلاستیک با فلوسیتومتری تشخیص داد؛ بیماران بهبود یافته که دچار همولیز شدید هستند، ممکن است دچار گسترش دودمان PNH شده باشند. بررسی مغز استخوان باید در صورت تغییرات نامطلوب شمارش سلول‌های خون، انجام گیرد.

ATG اسبی از طریق تزریق وریدی طی ۴ روز تجویز می‌شود. ATG به سلول‌های خون محیطی متصل می‌شود و بنابراین امکان کاهش بیشتر پلاکت‌ها و گرانولوسیت‌ها در حین درمان فعال بیماری وجود دارد. بیماری سرم که بیماری مشابه آنفلوانزا با ضایعات پوستی و درد مفاصل می‌باشد، اغلب طی ده روز پس از شروع درمان بوقوع می‌پیوندد. متیل‌پردنیزولون با ATG، جهت کاهش پیامدهای ایمونولوژیک تزریق پروتئین نامتجانس تجویز می‌شود. افزایش دوز یا طول مدت مصرف گلوکوکورتیکوئیدها با نکروز آواسکولار مفاصل همراه است. سیکلوسپورین به صورت خوراکی و ابتدا با دوز بالا شروع می‌شود و متعاقباً بر اساس مقادیر خونی آن تنظیم می‌گردد که هر دو هفته یکبار اندازه‌گیری می‌شود. سطح حداقل خونی دارو باید بین ۱۵۰-۲۰۰ ng/mL باشد. مهمترین عوارض جانبی شامل سمیت کلیوی، فشار خون بالا، تشنج، و عفونت‌های فرصت‌طلب، بخصوص پنوموسیستیس کارینی می‌باشد (درمان پیشگیرانه با پنتامیدین استنشاقی، به صورت ماهانه توصیه می‌شود).

اکثر بیماران مبتلا به کم‌خونی آپلاستیک فاقد اهداکنندهٔ مناسب مغزاستخوان هستند و در این حالت درمان انتخابی، استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی می‌باشد. بقای کلی بیماران، با پیوند و سرکوب ایمنی یکسان می‌باشد. با این حال، پیوند موفق مغز استخوان موجب درمان نارسایی مغزاستخوان می‌شود، در حالی که بیمارانی که تعداد سلول‌های خونی کافی خود را پس از

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

سرکوب ایمنی بازمی‌یابند، در خطر عود یا بروز بدخیمی قرار می‌گیرند. به دلیل نتایج عالی درمان در کودکان و بالغین جوانتر، در صورت وجود یک اهداکننده خواهر یا برادر مناسب، باید پیوند آلوژنیک انجام شود. افزایش سن و شدت نوتروپنی، مهمترین عوامل انتخاب درمان بین پیوند و سرکوب ایمنی در بزرگسالان، در حضور اهداکنندهٔ مناسب پیوند به شمار می‌آیند. با این که در افراد مسن‌تر استفاده از ATG و سیکلوسپورین پاسخ بهتری می‌دهد، در گرانولوسیتوپنی شدید، پیوند مغزاستخوان ترجیح داده می‌شود.

نتایج حاصله از هر دو روش پیوند و داروهای سرکوبگر ایمنی در طول زمان بهبود یافته است. مصرف سیکلوفسفامید با دوز بالا، بدون نجات سلول‌های ریشه‌ای باعث بهبود پایدار خونی، بدون عود یا ایجاد MDS شده ولی در مقابل، استفاده از آن می‌تواند موجب نوتروپنی کشندهٔ شدید و پایدار و تأخیر در پاسخ درمانی شود.

سایر درمان‌ها

مؤثربودن درمان با آندروژن در مطالعات بالینی تأیید نشده است ولی در برخی از بیماران، پاسخ درمانی و حتی بهبود شمارش سلول‌های خون وابسته به درمان مداوم دیده شده است. هورمون‌های جنسی فعالیت ژن تلومراز را در محیط آزمایشگاه در سطح بالایی تنظیم می‌کنند و ساز و کار احتمالی آنها بهبودی عملکرد مغز استخوان است. در بیماران با درگیری متوسط به خصوص اگر یک نقص تلومراز وجود داشته باشد یا پان‌سیتوپنی شدید که به داروهای سرکوبگر ایمنی پاسخ نداده‌اند، درمان ۳ تا ۴ ماهه با اینگونه داروها مناسب می‌باشد.

عوامل رشد خونساز (HGF) مانند اریتروپویتین و G-CSF برای آنمی آپلاستیک شدید درمان قطعی نیستند. در پروتکل‌های تحقیقی، مشابه‌های ترومبوپویتین فعالیت تعجب‌آوری را در بیماران با آنمی آپلاستیک مقاوم با بهبود شمارش خونی نشان دادند که بیانگر این است که می‌توانند به عنوان تحریک‌کننده سلول پایه عمل کنند.

درمان حمایتی

مراقبت پزشکی دقیق جهت زنده نگهداشتن بیمار برای بهره‌گیری از درمان قطعی و یا در صورت عدم‌موفقیت درمان، برای حفظ بقا در صورت وجود پان‌سیتوپنی ضروری می‌باشد. اولین و مهمترین مطلب، درمان همه جانبهٔ عفونت در صورت وجود نوتروپنی شدید می‌باشد که با تجویز آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف تزریقی (به‌طور معمول سفتازیدیم یا ترکیب یک آمینوگلیکوزید، سفالوسپورین و پنی‌سیلین نیمه‌صناعی) صورت می‌گیرد. درمان به صورت تجربی انجام می‌شود و نباید برای پاسخ کشت منتظر ماند، البته از طریق معاینه و مطالعات رادیولوژی می‌توان به محل عفونت از جمله آبسه‌های اروفارنگس یا آنورکتال، پنومونی، سینوزیت و کولیت نکروزان (تیفلیت[1]) پی برد. در صورت وجود عفونت کاتترهای پلاستیکی موجود در عروق، باید به رژیم درمانی، وانکومایسین را نیز اضافه کرد. وجود تب مداوم و یا عود آن نشانگر عفونت قارچی است: در چنین حالتی، عفونت کاندیدا و آسپرژیلوس شایع می‌باشند، بخصوص پس از چندین دوره تجویز آنتی‌بیوتیک‌های ضدباکتریال یک علت عمده در بهبود پروگنوز آنمی آپلاستیک، کشف داروهای ضد قارچی بهتر و به‌کارگیری این درمان در زمان شک به عفونت است. ترانسفوزیون گرانولوسیت‌های خون محیطی که توسط G-CSF تحریک شده‌اند، در درمان عفونت‌های شدید یا مقاوم به درمان مؤثر بوده است. از شستشوی دست، عمل ساده‌ای که مؤثرترین روش جلوگیری از انتشار عفونت می‌باشد، هنوز غفلت می‌شود. استفاده از آنتی‌بیوتیکهای غیرقابل جذب جهت رفع آلودگی‌های روده‌ای، بخوبی توسط بیماران تحمل نمی‌شود و ارزش درمانی آنها به اثبات نرسیده است. جداسازی معکوس کامل[2] بیماران باعث کاهش مرگ و میر ناشی از عفونت نمی‌شود.

از طریق تزریق گویچه‌های سرخ و پلاکت، می‌توان تعداد پلاکت‌ها و گویچه‌های سرخ خون را در حد مطلوب نگاه داشت. آلوایمونیزاسیون، عامل محدودکنندهٔ تاریخی در استفاده از تزریق پلاکت را می‌توان با استفاده از چند روش از جمله بهره‌گیری از یک منبع اهداکننده جهت کاهش مواجهه و کاهش گویچه‌های سفید با استفاده از روش‌های فیزیکی و شیمیایی، به حداقل رساند. استفاده از پلاکت‌های سازگار از لحاظ HLA اغلب در بیماران مقاوم به محصولات خونی از اهداکننده‌های تصادفی، کمک‌کننده

1- typhlitis

2- total reverse isolation

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

می‌باشد. نقش داروهای مهارکنندهٔ فیبرینولیز، از جمله اسیدآمینوکاپروئیک، در کاهش نشت خون از مخاط اثبات نشده است. بهره‌گیری از گلوکوکورتیکوئید با دوز پائین برای ایجاد «ثبات عروقی» تأیید نشده است و توصیه نمی‌شود. هنوز مشخص نیست که آیا ترانسفوزیون پلاکتی بهتر است به صورت پیشگیرانه تجویز شود و یا در هنگام نیاز انجام شود. در رژیم‌های پیشگیرانهٔ معقول، انتقال پلاکت یک الی دوبار در هفته، برای حفظ سطح پلاکت بیش از ده هزار در میکرولیتر ضروری می‌باشد (خونریزی از دستگاه گوارش و سایر بسترهای عروقی با تعداد پلاکت کمتر از پنج هزار در میکرولیتر شدیداً افزایش می‌یابد). خونریزی ماهانه، باید توسط استروژن خوراکی یا آنتاگونیست‌های استنشاقی هورمون‌های FSH/LH قطع شود. باید از مصرف مهارکنندگان عملکرد پلاکت از قبیل آسپیرین و سایر عوامل ضدالتهابی غیراستروئیدی اجتناب نمود.

انتقال گویچه‌های قرمز برای نگهداری سطح فعالیت طبیعی، معمولاً در سطوح هموگلوبین ۷۰ گرم در لیتر (و ۹۰ گرم در لیتر در حضور بیماری‌های قلبی یا ریوی) ضروری می‌باشد. رژیم انتقال دو واحد هر دو هفته، در بیماران فاقد فعالیت مغزاستخوان برای جبران اتلاف طبیعی خون، کفایت می‌کند. در کم‌خونی مزمن باید شلاتور آهن، یعنی دفروکسامین و دفراسیروکس[1]، از زمان پنجاهمین تزریق به رژیم جایگزینی افزوده شود تا جلوی هموکروماتوز ثانویه گرفته شود.

آپلازی خالص گویچهٔ قرمز

امکان وقوع نارسایی‌های محدود نیز در مغز استخوان وجود دارد؛ در این حالت تنها یک رده از سلول‌های موجود در جریان خون مبتلا می‌شوند و مغزاستخوان نشاندهنده نبود یا کمبود پیش‌ساز سلول‌های خاص می‌باشد. این موارد عبارت‌اند از: کم‌خونی بدون تولید مجدد نظیر آپلازی خالص گویچه قرمز (PRCA) (پایین را ببینید)، ترومبوسیتوپنی همراه با فقدان مگاکاریوسیت‌ها[2] (فصل ۱۴۰)، نوتروپنی بدون سلول‌های میلوئید مغزاستخوان در آگرانولوسیتوز (فصل ۸۰). در کل و برخلاف کم‌خونی آپلاستیک و MDS، رده‌های سلولی دیگر از لحاظ کمیت و کیفیت طبیعی هستند. شایع‌ترین حالت آن آگرانولوسیتوز بوده که اغلب ناشی از عوارض دارویی (مانند موارد منجر به کم‌خونی آپلاستیک)، از طریق اثر مستقیم دارو یا با واسطهٔ ایمنی می‌باشد. میزان بروز آگرانولوسیتوز مشابه کم‌خونی آپلاستیک است، با این تفاوت که اغلب در بین افراد مسن و زنان مشاهده می‌شود. این سندرم باید با قطع مصرف دارو رفع شود ولیکن مرگ‌ومیر چشمگیر ناشی از نوتروپنی در بیماران پیرتر و غالباً مبتلا به بیماری قبلی دیده می‌شود. آپلازی خالص گویچه سفید (آگرانولوسیتوز بدون تماس با دارو) و ترومبوسیتوپنی آمگاکاریوسیتک بسیار نادر هستند و مانند PRCA به نظر می‌رسد که ناشی از آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های مخربی باشند که به داروهای سرکوبگر ایمنی پاسخ می‌دهند. پیشرفت به سوی پان‌سیتوپنی یا لوسمی، در سندرم نارسایی یک ردهٔ سلول خونی، غیرمعمول می‌باشد.

تعریف و تشخیص افتراقی

آپلازی خالص گویچهٔ قرمز با کم‌خونی، رتیکولوسیتوپنی و فقدان یا بسیار اندک‌بودن پیش‌سازهای اریتروئید در مغزاستخوان مشخص می‌شود. جدول ۴-۱۳۰ حاوی طبقه‌بندی این اختلال می‌باشد. آپلازی خالص گویچهٔ قرمز در بزرگسالان به صورت اکتسابی رخ می‌دهد. یک سندرم مشابه آن به طور سرشتی می‌تواند رخ دهد: آنمی دیاموند ـ بلک‌فان، یا PRCA مادرزادی، که در ابتدای تولد یا ابتدای دوره کودکی تشخیص داده می‌شود و به درمان با گلوکوکورتیکوئید غالباً پاسخ می‌دهد. جهش‌های ژن‌های پردازش‌کنندهٔ RNA ریبوزومی عامل بیماریزایی است. نارسایی موقت تولید گویچه‌های قرمز در حملات آپلاستیک گذرای کم‌خونی‌های همولیتیک، ثانویه به عفونت حاد پارووویروس (فصل ۲۲۱) و در اریتروبلاستوپنی گذرای کودکی که کودکان طبیعی را مبتلا می‌سازد رخ می‌دهد.

سبب‌شناسی و ارتباطات بالینی

آپلازی خالص گویچهٔ قرمز رابطه قوی با بیماری‌های سیستم ایمنی دارد. موارد کمی از این بیماری، همراه با تیموم بروز می‌کنند. آپلازی گویچهٔ قرمز به طور شایع‌تر، ممکن است تظاهر عمدهٔ لنفوسیتوز با گرانول‌های درشت باشد یا در لوسمی لنفوسیتیک مزمن رخ دهد. برخی بیماران ممکن است هیپوگاماگلبولینمی نشان دهند. به ندرت، همچون آگرانولوسیتوز، امکان دارد که آپلازی خالص گویچهٔ قرمز

1- deferasirox

2- amegakaryocytosis

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۴-۱۳۰ طبقه‌بندی آپلازی خالص گویچه قرمز

خودمحدودشونده
اریتروبلاستوپنی گذرای کودکی
حملهٔ آپلاستیک گذرا طی همولیز (عفونت حاد با پاروویروس B_{19})
آپلازی گویچهٔ قرمز جنینی
هیدروپس جنینی غیرایمنی (عفونت داخل رحمی با پاروویروس B_{19})
آپلازی گویچهٔ قرمز خالص ارثی
آپلازی خالص مادرزادی گویچه قرمز (سندرم Diamond-Blackfan)
آپلازی گویچه قرمز خالص اکتسابی
بدخیمی
تیموم
بدخیمی‌های لنفوئیدی (و بصورت نادرتر، سایر بیماری‌های خونی)
پارانئوپلاستیک مرتبط با تومورهای توپُر
اختلالات بافت همبند همراه با اختلال ایمونولوژیک
SLE، آرتریت روماتوئید جوانان، آرتریت روماتوئید
نارسایی متعدد غدد درون‌ریز
ویروس‌ها
پاروویروس B19 پایدار، هپاتیت، ویروس لوسمی سلول T بزرگسالان، EBV
بارداری
داروها
فنی‌توئین، آزاتیوپرین، کلرامفنیکل ،پروکائین‌آمید، ایزونیازید
اریتروپویتین آنتی‌بادی‌ها
ایدیوپاتیک

ثانویه به واکنش‌های ایدیوسنکراتیک ناشی از دارو باشد. تجویز اریتروپویتین به شکل زیر جلدی از طریق پادتن‌های خنثی کننده می‌تواند منجر به آپلازی خالص گویچهٔ قرمز گردد.

این بیماری، همانند کم‌خونی آپلاستیک با مکانسیم‌های مختلفی ایجاد می‌شود. اغلب آنتی‌بادی‌های ضد ردهٔ پیش‌ساز گویچهٔ قرمز در خون وجود دارند ولی مکانیسم ایمنی شایع، مهار سلول‌های T می‌باشد. فعالیت لنفوسیت سیتوتوکسیک مهار شده با جایگاه سازگاری بافتی یا سلول‌های آلوده با ویروس نوع I وبژهٔ لوسمی/لنفوم سلول T انسانی و همچنین فعالیت سلول کشندهٔ طبیعی در جهت مهار خونسازی، در مواردی که به خوبی مطالعه شده نشان داده شده‌اند.

عفونت پایدار با پاروویروس B19

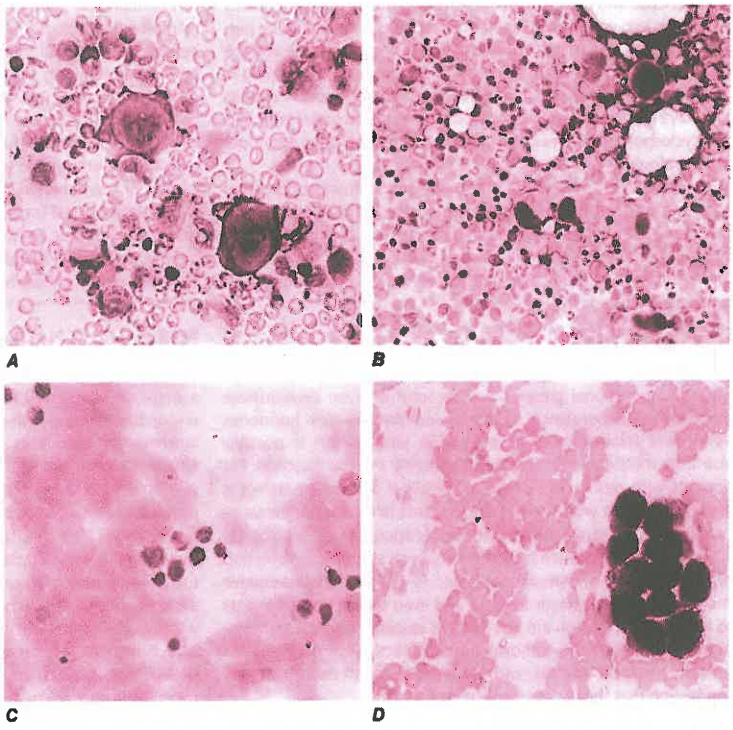
عفونت مزمن با پاروویروس یکی از علل مهم و قابل درمان آپلازی خالص گویچهٔ قرمز می‌باشد. این ویروس شایع عامل اگزانتم خوش‌خیم کودکی (بیماری پنجم) و سندرم پلی‌آرترالژی/آرتریت در بزرگسالان می‌باشد. در بیماران مبتلا به همولیز زمینه‌ای (یا هر بیماری که باعث افزایش نیاز به تولید گویچه قرمز خون شود)، عفونت با این ویروس می‌تواند باعث ایجاد حملات گذرای آپلازی و تشدید ناگهانی اما موقتی کم‌خونی ناشی از اختلال در خونسازی شود. در افراد طبیعی، عفونت حاد با تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ویروس رفع می‌شود ولی در حالات نقص ایمنی مادرزادی، اکتسابی یا درمانزاد، ممکن است عفونت ویروسی پایدار رخ دهد. بررسی مغزاستخوان، نشان‌دهنده آپلازی گویچه‌های قرمز و پرونورموبلاست‌های غول‌آسا (شکل ۲-۱۳۰) می‌باشد که علامت سیتوپاتیک عفونت پاروویروس B19 است. تمایل ویروس به سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید ناشی از به کارگیری آنتی‌ژن P اریتروسیتی توسط ویروس به عنوان گیرندهٔ سلولی برای ورود به داخل سلول می‌باشد. سمیت سلولی مستقیم ویروس، در صورت نیاز بالا به تولید اریتروسیت‌ها، باعث ایجاد کم‌خونی می‌شود. در افراد سالم، توقف موقت تولید گویچه قرمز تظاهر بالینی ندارد و علایم پوستی و مفصلی عفونت از طریق رسوب مجموعه‌های ایمنی بوجود می‌آیند.

درمان آپلازی خالص گویچهٔ قرمز

گرفتن شرح حال، معاینه فیزیکی و مطالعات معمولی آزمایشگاهی در شناسایی بیماری زمینه‌ای و یا شک به عوارض دارویی کمک‌کننده می‌باشد. وجود تیموم باید با بررسی‌های رادیولوژی جستجو شود. برداشتن تومور ضروری است ولی حتماً باعث بهبود کم‌خونی نمی‌شود. شناسایی DNA ویروس در خون برای تشخیص عفونت پاروویروسی لازم است (اغلب IgG و IgM وجود ندارند). وجود کلونی‌های اریتروئید، به عنوان عامل پیش‌گویی‌کننده پاسخ به درمان‌های سرکوبگر ایمنی در موارد ایدیوپاتیک PRCA، مطرح هستند.

مبتلایان به آپلازی گویچه قرمز اگر تحت درمان حمایتی با ترانسفوزیون اریتروسیت و شلاتور آهن قرار گیرند، طول عمر طولانی خواهند داشت. تقریباً تمام

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



شکل ۲-۱۳۰. سلول‌های پاتوگنومونیک سندرم‌های نارسایی مغزاستخوان. A. پرونورموبلاست غول‌آسا، اثر سیتوپاتیک آلودگی سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید با پاروویروس B19. **B.** مگاکاریوسیت تک‌هسته‌ای و پیش‌ساز اریتروئید میکروبلاستیک که مشخصه سندرم میلودیسپلازی 5q- می‌باشد. **C.** سیدروبلاست حلقوی که نشانگر گرانول‌های آهن پیرامون هسته می‌باشد. **D.** سلول‌های توموری در نمونهٔ به دست آمده از بیوپسی مغزاستخوان با آماده‌سازی تماسی* در بیمار مبتلا به کارسینوم متاستاتیک.

بیماران مبتلا به عفونت پایدار پاروویروس B19 به درمان با ایمونوگلبولین وریدی (به عنوان مثال ۰/۴g/kg/d برای پنج روز) پاسخ می‌دهند؛ البته عود و درمان مجدد آن بخصوص در مبتلایان به ایدز قابل انتظار است. اکثریت بیماران مبتلا به PRCA ایدیوپاتیک به خوبی به درمان سرکوب ایمنی پاسخ می‌دهند. برای اغلب بیماران، یک دوره گلوکوکورتیکوئید تجویز می‌شود. سیکلوسپورین، ATG، آزاتیوپرین و سیکلوفسفامید مؤثر هستند.

میلودیسپلازی

تعریف

سندرم‌های میلودیسپلاستیک (MDS) گروه هتروژنی از اختلالات هماتولوژیک هستند که با (۱) سیتوپنی به علت نارسایی مغز استخوان و (۲) خطر بالای ایجاد لوسمی میلوئید حاد (AML) مشخص می‌شوند. آنمی، اغلب با ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی با مغز استخوان دیسمورفیک (ظاهر غیرطبیعی) و معمولاً سلولار مشخص می‌شود که نشانگر تولید سلول خونی غیرمؤثر است. در بیماران مبتلا به MDS کم‌خطر (low risk)، نارسایی مغز استخوان بر روند بالینی چیره است. در دیگر بیماران، میلوبلاست‌ها به عنوان تشخیص حاضر هستند، کروموزوم‌ها غیرطبیعی‌اند و پرخطری به علت پیشرفت به سوی لوسمی است. MDS ممکن است به علت عوارض ناشی از پان‌سیتوپنی یا غیرقابل درمان بودن لوسمی کشنده باشد اما نسبت زیادی از بیماران از بیماری همزمان می‌میرند که بیماری‌های همزمانی است که در جمعیت مسن وجود دارد. برای اولین‌بار طبقه‌بندی این اختلالات براساس نظرات گروه فرانسوی - آمریکایی - بریتانیایی انجام شد که در سال ۱۹۸۳ تشکیل گردید. این اختلالات به پنج گروه تقسیم شده‌اند: کم‌خونی مقاوم به درمان (RA)، کم‌خونی مقاوم به درمان همراه با وجود سیدروبلاست‌های حلقوی (RARS)، کم‌خونی مقاوم به درمان همراه با مقدار زیاد بلاست (RAEB)، کم‌خونی مقاوم به درمان همراه با وجود مقدار زیاد سلول‌های بلاست در حال تغییر (RAEB-t)، و لوسمی میلومنوسیتیک مزمن (CMML). در طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۲، دو گروه RAEB-t و لوسمی میلوئید حاد با هم ادغام

* آماده سازی تماسی (touch preperation) با قرار دادن نمونهٔ به دست آمده از مغز استخوان روی گاز استریل آغشته به محلول نمکی نرمال و تماس آن با لام شیشه‌ای بدست می‌آید که سپس رنگ‌آمیزی می‌گردد - مترجم.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شده، به عنوان لوسمی حاد طبقه‌بندی شده‌اند، زیرا CMML نیز بصورت یک بیماری میلوپرولیفراتیو رفتار می‌کند. همچنین این طبقه‌بندی، کم‌خونی مقاوم به درمان با تغییر دیس‌مورفیک در ردهٔ اریتروئید را از مواردی که این تغییرات در چند رده وجود دارند، جدا نمود. در یک بازبینی در سال ۲۰۰۸، طبقه‌بندی ویژه‌ای برای دیسپلازی تک‌رده‌ای اضافه شده است (جدول ۵-۱۳۰).

تشخیص سندرم میلودیسپلازی ممکن است مشکل باشد، همان طور که گاهی اوقات تشخیص ویژگی‌های بالینی و آسیب‌شناختی باید متمایز شود و طبقه‌بندی تشخیصی دقیق نیازمند هماتوپاتولوژیست مطلع از آخرین تمهیدات[1] رده‌بندی می‌باشد. با این وجود آشنایی کافی متخصص داخلی و پزشک مراقبت اولیه با سندرم میلودیسپلازی مهم است تا ارجاع بیماران به یک هماتولوژیست تسریع شود، زیرا بسیاری از درمان‌های جدید برای بهبود عملکرد خونسازی در دسترس است و استفاده منطقی از درمان حمایتی می‌تواند کیفیت زندگی بیمار را بهبود بخشد.

اپیدمیولوژی

میلودیسپلازی ناشناخته بیماری افراد مسن است به‌طوری که متوسط سن شروع بیماری بیش از ۷۰ سال می‌باشد. بیماری در افراد مذکر اندکی بیشتر به چشم می‌خورد. میلودیسپلازی شکل نسبتاً شایع نارسایی مغزاستخوان است که میزان بروز آن به ۳۵ تا بیش از ۱۰۰ نفر در یک میلیون نفر در کل جمعیت و ۱۲۰ تا بیش از ۵۰۰ نفر در یک میلیون نفر در افراد مسن می‌رسد. در کودکان ابتلا به میلودیسپلازی نادر می‌باشد ولی لوسمی مونوسیتیک ممکن است در کودکان دیده شود. میلودیسپلازی ثانویه یا ناشی از درمان به سن بیماران ارتباط ندارد. میزان وقوع میلودیسپلازی با گذشت زمان بیشتر شده که ناشی از شناسایی سندرم توسط پزشکان و نیز افزایش سن جمعیت می‌باشد.

سبب‌شناسی و پاتوفیزیولوژی

وقوع سندرم‌های میلودیسپلازی با عوامل محیطی مانند پرتوتابی و بنزن ارتباط دارد؛ سایر عوامل خطرساز نیز گزارش شده اما تأیید نشده‌اند. میلودیسپلازی ثانویه، به عنوان عارضهٔ دیررس سمّیت درمان با داروهای ضدسرطان، معمولاً به صورت ترکیبی از پرتودرمانی و عوامل آلکیله‌کننده مانند بوسولفان، نیتروز اوره یا پروکاربازین (با دورهٔ نهفتگی ۷-۵ سال) یا مهارکنندگان DNA توپوایزومراز (۲ سال)، رخ می‌دهد. کم‌خونی آپلاستیک اکتسابی ثانویه به درمان سرکوبگر ایمنی و کم‌خونی فانکونی، هردو می‌توانند به میلودیسپلازی تبدیل شوند. بااین‌وجود، بیمار مبتلا به MDS معمول، مواجهه محیطی یا بیماری قبلی خونی ندارد. MDS یک بیماری ناشی از افزایش سن است که نشانگر آسیب تجمعی داخلی و محیطی به سلول‌های مغز استخوان است.

میلودیسپلازی اختلال دودمانی سلول‌های خون‌ساز ریشه‌ای است که موجب اختلال در تکثیر و تمایز سلولی می‌شود، که منجر به سیتوپنی و خطر پیشرفت به سمت لوکمی می‌گردد. هم ناپایداری کروموزومی و هم ژنتیک تأثیر دارند و هر دو احتمالاً با افزایش سن مرتبطاند. ناهنجاری‌های سیتوژنیک در حدود نیمی از بیماران یافت می‌شوند و در لوسمی‌های شدید نیز برخی از همان اختلالات ویژه قابل مشاهده هستند. آنوپلوئیدی[2] (کم یا اضافه شدن کروموزوم) شایع‌تر از جابجایی[3] می‌باشد. روش‌های ارزیابی حساس‌تر مانند هیبریدسازی ژنومیک مقایسه‌ای و پلی‌مورفیسم یگانه نوکلئوتید، اختلالات کروموزومی را در نسبت زیادی از بیماران با سیتوژنتیک قراردادی نرمال نشان می‌دهد. ساییدگی (attrition) تسریع شده تلومر ممکن است ژنوم را در نارسایی مغز استخوان بی‌ثبات کند و مستعد به آسیب کروموزومی نماید. اختلالات سیتوژنیک تصادفی نبوده (از دست رفتن بخشی یا تمامی کروموزوم ۵، ۷ و ۲۰، تریزومی ۸)، امکان دارد با اتیولوژی بیماری مرتبط باشند (11q23 پس از مهارکننده‌های توپوایزومراز II)؛ نوع و تعداد اختلالات سیتوژنتیک قویاً با احتمال تبدیل به لوسمی و بقا همخوانی دارد. ژنومیک‌ها نقش جهش‌های نقطه‌ای را در پاتوفیزیولوژی MDS نشان داده‌اند. جهش‌های سوماتیک مکرر که در سلول‌های مغز استخوان غیرطبیعی کسب می‌شوند و در لایه زایا حضور ندارند در تقریباً ۱۰۰ ژن مشخص شده‌اند، بسیاری از این ژن‌ها در AML بدون MDS هم جهش یافته هستند، در حالی که ژن‌های دیگر در زیرگروه‌های MDS مشخص هستند. یک مثال غالب ژن‌های گروه اخیر، کشف جهش‌ها در ژن‌های متصل‌کننده RNA به ویژه SF3B1 است که قویاً با آنمی سیدروبلاستیک همراه است. برخی جهش‌ها با پروگنوز ارتباط دارند:

1- scheme
2- aneuploidy
3- translocation

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۵-۱۳۰ طبقه‌بندی سندرم‌های میلودیسپلازی / نئوپلاسم‌ها توسط سازمان بهداشت جهانی

نام بیماری	نسبت بیماران مبتلا به MDS که توسط WHO تخمین زده شده است	خون محیطی: ویژگی‌های کلیدی	مغز استخوان: ویژگی‌های کلیدی
سیتوپنی‌های مقاوم با دیسپلازی تک‌رده‌ای:			
کم‌خونی مقاوم (RA)	۲۰-۱۰٪	کم‌خونی ۱٪ > بلاست‌ها	دیسپلازی اریتروئید تک‌رده‌ای (در ≤ ۱۰٪ سلول‌ها) ۵٪ > بلاست‌ها
نوتروپنی مقاوم (RN)	۱٪ >	نوتروپنی ۱٪ > بلاست‌ها	دیسپلازی گرانولوسیتی تک‌رده‌ای ۵٪ > بلاست‌ها
ترومبوسیتوپنی مقاوم (RT)	۱٪ >	ترومبوسیتوپنی ۱٪ > بلاست‌ها	دیسپلازی مگاکاریوسیتی تک‌رده‌ای ۵٪ > بلاست‌ها
کم‌خونی مقاوم با سیدروبلاست حلقوی (RARS)	۱۱-۳٪	کم‌خونی بدون بلاست	دیسپلازی اریتروئید تک‌رده‌ای ≤۱۵٪ پیش‌سازها سیدروبلاست‌های حلقوی هستند ۵٪ > بلاست‌ها
سیتوپنی‌های مقاوم با دیسپلازی تک‌رده‌ای (RCMD)	۳۰٪	سیتوپنی(ها) ۱٪ > بلاست‌ها بدون اجسام میله‌ای	دیسپلازی چندرده‌ای ± سیدروبلاست حلقوی ۵٪ > بلاست‌ها بدون اجسام میله‌ای
کم‌خونی مقاوم با تعداد زیادی بلاست نوع ۱ (RAEB-1)	۴۰٪	سیتوپنی(ها) ۵٪ > بلاست‌ها بدون اجسام میله‌ای	دیسپلازی تک‌رده‌ای یا چندرده‌ای
کم‌خونی مقاوم با تعداد زیادی بلاست نوع ۲ (RAEB-2)		سیتوپنی(ها) ۱۹-۵٪ بلاست‌ها اجسام میله‌ای ±	دیسپلازی تک‌رده‌ای یا چندرده‌ای ۱۹-۱۰٪ بلاست‌ها ± اجسام میله‌ای
MDS مرتبط با حذف منفرد Del (5q)	ناشایع	کم‌خونی شمارش پلاکتی طبیعی یا بالا ۱٪ > بلاست‌ها	حذف ایزوله کروموزوم ۵q۳۱ کم‌خونی، مگاکاریوسیت‌ها یا کاهش لوبولاسیون ۵٪ > بلاست‌ها
MDS دوران کودکی، شامل سیتوپنی مقاوم کودکی (موقتی) (RCC)	۱٪ >	پان‌سایتوپنی	۵٪ > بلاست‌های مغز استخوان در RCC مغز استخوان معمولاً کم‌سلول است
MDS، طبقه‌بندی نشده (MDS-U)	?	سیتوپنی ۱٪ ≤ بلاست‌ها	در سایر رده‌ها قرار نمی‌گیرد دیسپلازی ۵٪ > بلاست‌ها اگر دیسپلازی نباشد، کاریوتایپ مرتبط با MDS

توجه: اگر بلاست خون محیطی ۴-۲٪ باشد، تشخیص RAEB-1 می‌باشد حتی اگر بلاست مغز استخوان کمتر از ۵٪ باشد اگر اجسام میله‌ای وجود داشته باشد، در صورتی که میزان بلاست کمتر از ۲۰٪ باشد (حتی اگر کمتر از ۱۰٪ باشد) WHO تشخیص RAEB-2 را در نظر می‌گیرد، اگر حداقل ۲۰٪ بلاست وجود داشته باشد AML مطرح است. در تمام انواع زیرگونه‌ها منوسیت خون محیطی کمتر از $1\times10^9/L$ است. در RCUD ممکن است بای‌سایتوپنی مشاهده شود، اما پان‌سایتوپنی با دیسپلازی تک‌رده‌ای مغز استخوان بایستی به عنوان MDS-U طبقه‌بندی شود. MDS مرتبط با درمان (t-MDS)، خواه در ارتباط با عوامل آلکیله کننده و یا توپوایزومراز II (t-MDS/t-AML) در طبقه‌بندی WHO، AML و ضایعات پیش‌ساز در نظر گرفته می‌شود. در اسامی موجود در این جدول رده‌های همپوشانی MDS/ نئوپلاسم میلوپرولیفراتیو مانند لوسمی میلومنوسیتیک مزمن، لوسمی میلومنوسیتیک نوجوان، RARS موقتی با ترومبوسیتوز کنار گذاشته شده است.

مخفف: MDS= سندرم میلودیسپلاستیک

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

نقص‌های spliceosome با پی‌آمد مطلوب و جهش‌های EZH2، TP53، RUNX1 و ASXL1 با پی‌آمد نامطلوب همراهند. جهش‌ها و اختلالات سیتوژنتیک مستقل نیستند: جهش‌های TP53 با اختلالات سیتوژنتیک پیچیده و جهش‌های TET2 با سیتوژنتیک طبیعی همراهند. همراهی و جدایی در جهش‌ها نشان‌دهنده ساختار ژنومی عملکردی است. آنالیز توالی عمیق در بیمارانی که MDSشان به AML تبدیل شده نشان‌دهنده شواهد توالی کلونی با جهش‌های بیشتر اکتسابی است که اجازه غلبه کلونی را می‌دهد. به علاوه شیوع سلول‌های غیرطبیعی با مورفولوژی، درگیری مغز استخوان با کلون‌های MDS را کمتر از حد تخمین می‌زند زیرا سلول‌های با ظاهر طبیعی، به صورت بارزی از کلون‌های غیرطبیعی مشتق می‌شوند. تظاهرات هماتولوژیک از تجمع آسیب‌های ژنتیک منشأ می‌گیرند: فقدان ژن‌های سرکوبگر تومور، فعال شدن جهش‌های انکوژنیک، مسیرهای اپی‌ژنتیک که mRNA را پردازش می‌کنند، و وضعیت متیلاسیون، یا دیگر تغییرات مضر. پاتوفیزیولوژی به جهش‌ها و اختلالات کروموزومی در برخی سندرم‌های ویژه MDS مرتبط است. حذف 5q- به فقدان هتروزیگوت ژن پروتئین ریبوزومی که در آنمی دیاموند ـ بلک‌فان هم جهش یافته است منجر می‌شود و هر دو با اریتروپوئز ناقص مشخص می‌شوند. یک پاتوفیزیولوژی ایمنی زمینه‌ساز MDS تریزومی ۸ است که در آن بیماران اغلب بعد از درمان ایمونوساپرسیو، بهبود شمارش خونی را تجربه می‌کنند. فعالیت سلول T در جهت پیش‌سازهای هماتوپوئتیک وجود دارد که در آن، کلون نابجای سیتوژنتیک پایدار می‌ماند. با این حال در MDS به‌طور کلی، نقش سیستم‌های ایمنی و سیتوکین‌ها و سلول‌های آن، نقش سلول‌های پایه سیتوژنیک، microenvironment و تعامل سلول به سلول، سرنوشت سلول‌های نرمال در محیط رقابتی داروینی در مغز استخوان دیس‌پلاستیک و چگونگی ایجاد نارسایی مغز استخوان توسط سلول‌های جهش‌یافته به‌خوبی مشخص نشده است.

تظاهرات بالینی

کم‌خونی، تظاهر غالب و ابتدایی بیماری است. اغلب بیماران علامت‌دار از شروع تدریجی خستگی و ضعف، تنگی نفس و رنگ‌پریدگی شکایت می‌کنند ولی حداقل نیمی از مبتلایان بدون علامت می‌باشند و تنها طی بررسی‌های معمول شمارش سلول‌های خون شناسایی می‌شوند. وجود سابقهٔ شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی بسیار مهم می‌باشد. تب و کاهش وزن بیشتر نشانگر روند میلوپرولیفراتیو می‌باشد تا روند میلودیسپلاستیک. MDS در اطفال نادر است و وقتی تشخیص داده شود، احتمال بیماری زمینه‌ای ژنتیک افزایش می‌یابد. کودکان مبتلا به سندرم داون، مستعد ابتلا به میلودیسپلازی می‌باشند و سابقهٔ خانوادگی ممکن است دال بر وجود نوع ارثی بیماری کم‌خونی سیدروبلاستیک یا کم‌خونی فانکونی باشد. جهش‌های ارثی GATA2 مانند سندرم Mono Mac (با افزایش استعداد به عفونت‌های قارچی، میکوباکتری و ویروس و نیز نقص تعداد منوسیت‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌های β) نیز باعث MDS در بیماران جوان می‌شود.

معاینهٔ بالینی تأییدی بر وجود علایم کم‌خونی بوده و در ۲۰٪ بیماران، بزرگی طحال دیده می‌شود. برخی از ضایعات پوستی غیرمعمول مانند سندرم Sweet (درماتوز نوتروفیلیک تب‌دار)، با MDS رخ می‌دهد. وقوع سندرم‌های خودایمنی نیز ناشایع نیست. در بیماران جوان‌تر، آنومالی‌های استرئوتیپیک اشاره بر سندرم‌های سرشتی دارد (قد کوتاه، انگشت شست غیرطبیعی در آنمی فانکونی، خاکستری شدن زودرس مو در تلومروپاتی، زگیل‌های پوستی در کمبود GATA2).

مطالعات آزمایشگاهی

خون در اکثریت بیماران، کم‌خونی به صورت یافته‌ای منفرد و یا به عنوان بخشی از پان‌سیتوپنی دیده می‌شود. نوتروپنی یا ترومبوسیتوپنی منفرد نامعمول‌تر می‌باشند. ماکروسیتوز شایع بوده، در گسترهٔ خون محیطی امکان مشاهده دو گروه متمایز از گویچه‌های قرمز بزرگ و طبیعی وجود دارد. همچنین امکان دارد پلاکت‌های بزرگ فاقد گرانول مشاهده شوند. در مطالعات عملکردی، ناهنجاری‌های واضح قابل مشاهده بوده، بیماران علیرغم تعداد کافی پلاکت‌ها دچار علایم خونریزی می‌شوند. گرانول‌های نوتروفیل‌ها کاهش یافته هستند؛ هستهٔ این سلول‌ها دارای قطعات کم بوده[1] و یا حلقوی می‌باشند یا قطعات غیرطبیعی دارند. نوتروفیل‌ها محتوی اجسام دُل[2] هستند و ممکن است دارای نقص عملکرد نیز باشند. تعداد میلوبلاست‌های در گردش معمولاً با تعداد سلول‌های بلاست

1- hyposegmented

2- Dohle bodies

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مغزاستخوان متناسب بوده، تعداد آنها از لحاظ طبقه‌بندی و پیش‌آگهی بیماران حایز اهمیت می‌باشد. تعداد کل گویچه‌های سفید خون، به استثناء لوسمی میلومونوسیتیک مزمن معمولاً طبیعی یا کم است. همچون کم‌خونی آپلاستیک، امکان وجود یک جمعیت دودمانی سلول‌های PNH در میلودیسپلازی وجود دارد. آزمایش ژنتیک برای سندرم‌های سرشتی از نظر تجاری در دسترس است.

مغز استخوان

مغز استخوان در اغلب موارد، طبیعی یا پرسلول می‌باشد ولی در ۲۰٪ موارد به گونه‌ای کم سلول است که امکان اشتباه در افتراق از آپلازی وجود دارد. ظاهر مغز استخوان هیچگونه ویژگی مشخص و منفرد برای تشخیص میلودیسپلازی ندارد ولی موارد زیر به‌طور شایع مشاهده می‌شوند: تغییرات بد شکل کننده در سلول‌های خونساز (بخصوص ناهنجاری‌های هسته‌ای) و وجود سیدروبلاست‌های حلقوی در رده اریتروئید؛ کم بودن تعداد گرانول‌ها و تعداد قطعات هسته در پیش‌سازهای گوانولوسیت‌ها، توأم با افزایش میلوبلاست‌ها؛ کاهش تعداد هسته‌ها یا هسته‌های نامنظم مگاکاریوسیت‌ها. ایجاد تغییرات مگالوبلاستیک در هسته همراه با اختلال در تولید هموگلوبین در رده اریتروئید شایع است. پیش‌آگهی بیماری در ارتباط تنگاتنگ با تعداد بلاست‌های مغزاستخوان می‌باشد. تجزیه و تحلیل سیتوژنتیک و هیبریدسازی فلورسنت در جا می‌توانند ناهنجاری‌های کروموزومی را شناسایی کنند.

تشخیص افتراقی

کمبود ویتامین‌های B_{12} یا فولات باید با انجام آزمایشات مناسب خونی کنار گذاشته شوند؛ کمبود ویتامین B6 را می‌توان با یک دوره درمان آزمایشی با پیریدوکسین، در صورت وجود سیدروبلاست‌های حلقوی در مغز استخوان، ارزیابی کرد. امکان مشاهده دیسپلازی مغز استخوان در عفونت‌های ویروسی حاد، عوارض دارویی یا مسمومیت با مواد شیمیایی وجود دارد اما باید موقت باشد. افتراق بین میلودیسپلازی کم سلول و آپلازی یا بین کم‌خونی مقاوم به درمان با بلاست زیاد و مراحل اولیهٔ لوسمی حاد، از جمله موارد مشکل محسوب می‌شوند. در طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی، وجود ۲۰٪ سلول بلاست در مغز استخوان بعنوان معیاری برای افتراق لوسمی میلوئید حاد (AML) از میلودیسپلازی در نظر گرفته شده است. در بیماران جوان، بیماری ژنتیک زمینه‌ای و مستعدکننده باید در نظر گرفته شود (به متن بالا دقت کنید).

پیش‌آگهی

متوسط طول عمر بیماران متفاوت بوده، از چند سال در بیماران مبتلا به کم‌خونی 5q- یا کم‌خونی سیدروبلاستیک تا چند ماه در موارد کم‌خونی مقاوم به درمان با وجود بلاست فراوان یا پان‌سیتوپنی شدید همراه با مونوزومی ۷، متغیر می‌باشد. یک سیستم طبقه‌بندی پیش‌آگهی بین‌المللی (جدول ۶-۱۳۰ و IPSS) به تعیین پیش‌آگهی بیماران کمک می‌کند حتی MDS کم‌خطر مرگ‌ومیر و موربیدیته بارزی دارد. اکثر بیماران در اثر عوارض پان‌سیتوپنی و نه در اثر تغییرات لوسمی از بین می‌روند و احتمالاً در یک سوم موارد، علت مرگ مربوط به MDS نمی‌شود. تشدید پان‌سیتوپنی، تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی جدید طی بررسی‌های سیتوژنتیکی و افزایش تعداد سلول‌های بلاست (و فیبروز مغز

جدول ۶-۱۳۰ سیستم امتیازبندی بین‌المللی پیش‌آگهی بیماران

متغیر پیش‌آگهی	مقدار امتیاز: ۰	۰/۵	۱	۱/۵	۲
درصد بلاست مغز استخوان	<۵	۵-۱۰		۱۱-۲۰	۲۱-۳۰
کاریوتیپ[1]	خوب	متوسط	ضعیف		
سیتوپنی[2] (ردهٔ سلول‌های گرفتار)	۰ یا ۱	۲ یا ۳			

امتیاز گروه‌های خطر	امتیاز
کم	صفر
متوسط ـ ۱	۰/۵-۱
متوسط ـ۲	۱/۵-۲
زیاد	۲/۵ یا بیشتر

۱. خوب = طبیعی (del(5q),del(20q)، Y-؛ متوسط = تمام ناهنجاری‌های دیگر؛ ضعیف = ناهنجاری‌های مرکب (حداقل سه مورد) یا ناهنجاری کروموزوم ۷.

۲. سیتوپنی به صورت هموگلوبین کمتر از ۱۰۰ گرم در لیتر، تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰ هزار در میکرولیتر، تعداد مطلق نوتروفیل کمتر از ۱۵۰۰ در میکرولیتر تعریف می‌شود.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

استخوان همگی)، با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران همراه می‌باشد. عاقبت MDS مرتبط با درمان، صرفنظر از نوع اختلال، بسیار ضعیف است و طی چند ماه اغلب آنها به سوی لوسمی میلوئید حاد مقاوم به درمان پیشرفت می‌کنند.

درمان میلودیسپلازی

از نظر تاریخی، درمان میلودیسپلازی معمولاً رضایت‌بخش نیست. اما داروهای جدید برای این بیماری اخیراً تأیید شده‌اند. چندین رژیم نه تنها شمارش خونی را افزایش می‌دهند بلکه شروع لوسمی را به تأخیر می‌اندازند و بقاء را بهبود می‌بخشند. انتخاب درمان برای بیمار، تجویز درمان و درمان مسمومیت‌ها پیچیده است و نیازمند تخصص هماتولوژی است.

تنها پیوند سلول‌های ریشه‌ای در MDS درمان را ارائه می‌کند. میزان بقا در بیماران انتخاب شده در ۳ سال ۵۰ درصد است و در حال بیشتر شدن می‌باشد. منابع استفاده از دهنده غیرخویشاوند سازگار شده، در حال حاضر مشابه آنهایی است که از خویشاوندان برادر یا خواهر استفاده کرده‌اند و بیماران در دهه ۵۰ و ۶۰شان با موفقیت پیوند شده‌اند. با این حال، مرگ‌ومیر و عوارض مرتبط با درمان با سن دریافت‌کننده افزایش می‌یابد. آنچه که تصمیم برای پیوند را مشکل می‌کند، بیمار پرخطر است که درمان انجام شده با احتمال بالای پی‌آمد بد ناشی از مرگ‌ومیر یا عود بیماری همراه است، در حالی که درمان بیمار کم‌خطر که با احتمال بیشتری پیوند را تحمل می‌کند نیز ممکن است برای سال‌ها با درمان تهاجمی کمتر به خوبی انجام شود.

میلودیسپلازی در مقابل رژیم‌های شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک مقاوم است و مانند AML در افراد مسن، مسمومیت دارویی شایع و اغلب کشنده است و بهبودی اگر حاصل شود کوتاه است. از مقادیر کم داروهای شیمی‌درمانی به دلیل توانایی بالقوهٔ «ایجاد تمایز» استفاده شده است و از این تجربه، دارو درمانی بر پایهٔ مشابه‌های پیریمیدین حاصل گردیده است. این داروهای جدید که به عنوان تعدیل‌کننده‌های اپی‌ژنتیک طبقه‌بندی می‌شوند، از طریق مکانیسم برداشتن متیلاسیون برای تغییر تنظیم ژنی عمل می‌کنند و به سلول‌های خونی بالغ اجازه تمایز از سلول‌های ریشه‌ای MDS غیرطبیعی می‌دهند (با این حال متیلاسیون با اثربخشی بالینی همخوانی ندارد) آزاسیتیدین و دسیتابین ۲ تعدیل‌گر اپی‌ژنتیک‌اند که به صورت شایع در کلینیک‌های نارسایی مغز استخوان استفاده می‌شوند. آزاسیتیدین در بیماران مبتلا به میلودیسپلازی می‌تواند شمارش خونی را بهبود بخشد و نسبت به بهترین درمان‌های حمایتی، اندکی میزان بقای بیماران را افزایش دهد. آزاسیتیدین (azacitidine) روزانه، به مدت ۷ روز با فواصل ۴ هفته‌ای و حداقل برای ۴ دوره با تزریق زیرجلدی، قبل از ارزیابی پاسخ، استفاده می‌شود. پاسخ به تجویز مداوم دارو وابسته است و بیشتر بیماران دیگر پاسخ نمی‌دهند و سیتوپنی مکرر یا پیشرفت به سمت AML را تجربه می‌کنند. دسیتابین (decitabine) شباهت زیادی به آزاسیتیدین دارد و قوی‌تر است. مثل آزاسیتیدین، تقریباً ۵۰-۳۰٪ بیماران با بهبود شمارش خونی پاسخ می‌دهند و این پاسخ تقریباً یک سال دوام دارد. دسیتابین معمولاً با انفوزیون داخل وریدی مداوم و رژیم‌هایی با دوزهای متفاوت و مدت ۳ تا ۱۰ روز در دوره‌های تکرارشونده تجویز می‌شود. سمّیت اصلی هر دو داروی آزاسیتیدین و دسیتابین سرکوب ردهٔ میلوئید است که به تشدید اختلال شمارش سلولی منجر می‌شود. علایم دیگر مرتبط با شیمی‌درمانی سرطان نیز به‌طور شایع رخ می‌دهند. عوامل برداشتن متیلاسیون (Demethylating) اغلب در بیماران پرخطر که کاندید پیوند نیستند استفاده می‌شود. در بیماران کم‌خطرتر نیز مؤثرند اما باید درمان جایگزین مدنظر باشد.

لنالیدومید (lenalidomide)، یکی از مشتقات تالیدومید، الگوی سمّیت مناسب‌تری داشته و در بیماران مبتلا به میلودیسپلازی با سندرم -5q در بهبود کم‌خونی بسیار مؤثر بوده است. نه تنها قسمت عمده‌ای از این بیماران از وابستگی به انتقال خون رها می‌شوند و سطح هموگلوبین طبیعی یا نزدیک به طبیعی به دست می‌آورند، بلکه سیتوژنتیک آنها نیز طبیعی می‌شود. این دارو فعالیت‌های بیولوژیک بسیاری دارد و حیاتی‌بودن آن برای سودمندی بالینی مشخص نیست. لنالیدومید از راه خوراکی تجویز می‌شود. بیشتر بیماران در عرض سه ماه از شروع دارو بهبود خواهند یافت. سمّیت‌های این دارو شامل سرکوب ردهٔ میلوئید (نشدید کاهش پلاکت‌ها و نوتروفیل‌ها که پایش شمارش خون را ضروری می‌سازد) و خطر افزایش یافتهٔ ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی می‌باشد.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

سرکوب ایمنی، به طریقی که در کم خونی آپلاستیک استفاده می‌شد، در اینجا نیز می‌تواند باعث رهایی پایدار بیمار از وابستگی به انتقال خون و بهبود بقای بیمار گردد. سیکلوسپورین، ATG یا، در مطالعات جدیدتر، پادتن تک‌دودمانی ضد CD-52، Campath، به ویژه در بیماران MDS جوانتر مؤثر است (جوان‌تر از ۶۰ سال) که نمره مطلوب‌تر IPSS دریافت می‌کنند و تطابق بافت‌شناختی با آنتی‌ژن HLA-DR15 دربر دارد.

عوامل رشد خونساز انسانی باعث افزایش تعداد سلول‌های خونی می‌شوند ولی همچون سایر موارد نارسایی مغز استخوان، در بیماران با میزان اندک پان‌سیتوپنی بیشترین کارآیی را دارند. مصرف اریتروپویتین به تنهایی یا همراه با G-CSF می‌تواند میزان هموگلوبین را بهبود بخشد، اما عمدتاً در افرادی که سطح اریتروپویتین سرم آنها پایین بوده، به انتقال خون نیاز اندکی دارند یا اصلاً نیاز ندارند. به نظر نمی‌رسد بقا با درمان G-CSF به تنهایی تهیه شود اما ممکن است با اریتروپویتین و بهبود آنمی، بیشتر شود. درمان G-CSF به تنهایی از بهبود بقا در مطالعات کنترل شده ناتوان بوده است.

اصول درمان‌های حمایتی در میلودیسپلازی مشابه مواردی است که در کم‌خونی آپلاستیک ذکر شد. علی‌رغم بهبودهایی که در درمان دارویی بدست آمده، بیشتر بیماران سالیان دراز مبتلا به کم‌خونی خواهند بود. انتقال خون باید توأم با آهن‌گیری باشد تا بیمار به هموکروماتوز ثانویه مبتلا نشود.

کم‌خونی‌های میلوفتیزیک

گاهی فیبروز مغز استخوان با نمای خاصی در گسترهٔ خون به نام لوکواریتروبلاستوز[1] همراه است (شکل ۲-۱۲۹ را ببینید). این نوع فیبروز مغز استخوان ممکن است به عنوان بیماری اولیهٔ خونی رخ دهد که به نام میلوفیبروز یا متاپلازی میلوئید (فصل ۱۳۱) موسوم است و در صورتی که به عنوان فرآیند ثانویه بوجود آید، به نام میلوفتیزی خوانده می‌شود. میلوفتیزی یا میلوفیبروز ثانویه، به صورت واکنشی اتفاق می‌افتد. فیبروز می‌تواند ثانویه به تهاجم سلول‌های توموری به مغز استخوان، معمولا با منشاء سرطان اپی‌تلیال پستان، ریه، پروستات و نوروبلاستوما باشد. امکان فیبروز مغزاستخوان به دنبال عفونت با مایکوباکتریوم‌ها (مایکوباکتریوم توبرکلوزو آویوم) و قارچ‌ها، HIV و یا در جریان سارکوئیدوز وجود دارد. رسوب داخل‌سلولی لیپید در بیماری گوشه و انسداد و پرشدن فضای مغز استخوان در اثر فقدان بازسازی استئوکلاست‌ها در استئوپتروز مادرزادی نیز می‌تواند باعث فیبروز شود. میلوفیبروز ثانویه، پیامد دیررس پرتودرمانی یا درمان با داروهای مقلد پرتو[2] می‌باشد. معمولاً فرآیند عفونی یا بدخیمی زمینه‌ای آشکار است. همچنین امکان ایجاد فیبروز به دنبال برخی سندرم‌های مختلف خونی، بخصوصی لوسمی میلوئید مزمن، مولتیپل میلوما، لنفوم‌ها، میلوم و لوسمی سلول مویی وجود دارد.

از لحاظ پاتوفیزیولوژی سه تظاهر کاملاً متمایز وجود دارد که عبارت‌اند از: تکثیر فیبروبلاست‌ها در فضای مغز استخوان (میلوفیبروز)؛ گسترش خونسازی به داخل استخوان‌های بلند و بخصوص فضای خارج از مغز استخوان، معمولاً طحال، کبد و گره‌های لنفاوی (متاپلازی میلوئید) و خونسازی غیرمؤثر. علت فیبروز شناخته شده نیست ولی به نظر می‌رسد که اختلال در تنظیم تولید عوامل رشد مانند عامل رشد مشتق از پلاکت و عامل رشد تغییردهندهٔ β در ایجاد این حالت نقش داشته باشند. تنظیم غیرطبیعی سایر هماتوپوئیتین‌ها باعث تجمع سلول‌های خونساز در بافت‌های غیرخونساز و نیز عدم تناسب روند معمول تزاید و تمایز سلول‌های ریشه‌ای می‌شود. میلوفیبروز، علیرغم تعداد بسیار زیاد سلول‌های پیش‌ساز خونی موجود در گردش خون با پان‌سیتوپنی همراه است.

در میلوفیبروز ثانویه، کم‌خونی غالب است که به صورت نورموکروم، نورموسیتیک می‌باشد. تشخیص بیماری براساس وجود نمای لکواریتروبلاستیک در گسترهٔ خون محیطی (شکل ۱-۱۲۹ را ببینید) امکان‌پذیر می‌باشد. مورفولوژی اریتروسیت‌ها کاملاً غیرطبیعی بوده، گویچه‌های قرمز هسته‌دار در گردش، سلول‌های قطره‌اشکی و آشکال بدشکل دیگر در گردش خون وجود دارند. تعداد گویچه‌های سفید اغلب افزایش یافته که گاهی ظاهری مشابه واکنش لوکموئید با وجود میلوسیت، پرومیلوسیت و میلوبلاست در گردش خون به خود می‌گیرند. پلاکت‌ها ممکن است فراوان باشند و اغلب بزرگ هستند. عدم توانایی در آسپیره نمودن مغزاستخوان "dry tap" تشخیص احتمالی را قبل از کلسیم‌زدایی[3] بیوپسی امکان‌پذیر می‌سازد.

1- leukoerythroblastosis
2- radiomimetic drugs
3- decalcified

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

روند میلوفیبروز ثانویه، براساس علت آن مشخص می‌شود که معمولاً ثانویه به متاستاز تومور یا بدخیمی‌های پیشرفته خون می‌باشد. علل قابل درمان میلوفیبروز، بخصوص عفونت قارچی و سل، باید رد شوند. انتقال خون حمایتی ممکن است باعث رفع علایم بیماری شود.

پلی‌سیتمی حقیقی و سایر بیماری‌های میلوپرولیفراتیو ۱۳۱

Jerry L. Spivak

طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی از بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مزمن شامل هشت بیماری است که برخی از آنها نادر بوده یا به خوبی شناخته شده نیستند(جدول ۱-۱۳۱)، اما همهٔ آنها از جهت برخی مشخصات مشترک هستند. وجوه اشتراک بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مزمن عبارتند از: منشاء گرفتن از یک سلول پیش‌ساز خونی چند ظرفیتی، تولید بیش از حد یک یا چند جزء شکل گرفته خون بدون دیسپلازی قابل توجه، تمایل به خونسازی خارج از مغز استخوان، میلوفیبروز، و تغییرات ماهیّت به لوسمی حاد با سرعتهای مختلف. در عین حال، درون این طبقه‌بندی گسترده، ناهمگنی قابل توجهی از نظر فنوتیپ وجود دارد. برخی بیماری‌ها مثل لوسمی میلوئید مزمن (CML)، لوسمی نوتروفیلی مزمن (CNL)، و لوسمی ائوزینوفیلی مزمن (CEL) عمدتاً فنوتیپ میلوئیدی بروز می‌دهند، در حالیکه در سایرین، مثل پلی‌سیتمی حقیقی، میلوفیبروز اولیه (IPMF) و ترومبوسیتوز اساسی (ET)، هیپرپلازی مگاکاریوسیتی یا اریتروئید غلبه دارد. سه بیماری که در آخر ذکر شد برخلاف سه بیماری مذکور اول توانایی تغییر شکل یافتن به یکدیگر دارند.

این ناهمگنی فنوتیپی اساس ژنتیکی دارد؛ CML حاصل جابجایی متعادل بین کروموزوم ۹ و ۲۲ است [(9;22)(q34;11)]؛ CNL با جابجایی t(15;19) همراه بوده است و CEL با حذف یا جابجایی متعادل درگیر کنندهٔ ژن PDGFRα ارتباط دارد. در مقابل، پلی‌سیتمی حقیقی، میلوفیبروز ناشناخته، و ترومبوسیتوز اساسی کمابیش با بیان یک جهش JAK2، یعنی V617F مشخص می‌شوند که باعث فعال شدن سرشتی این تیروزین کیناز (JAK-2) می‌شود که برای عملکرد گیرندهٔ اریتروپویتین و ترومبوپویتین ضروری است. اما فعال شدن تیروزین کیناز مذکور برای عملکرد گیرندهٔ عامل تحریک کنندهٔ کُلنی گرانولوسیت[1] لازم نیست. این تفاوت اساسی در تاریخچهٔ سیرطبیعیِ CML، CNL و CEL در طی سال‌ها و میزان بالای تبدیل آنها به لوسمی حاد نیز منعکس می‌شود. در مقابل، تاریخچهٔ سیرطبیعی پلی‌سیتمی حقیقی، میلوفیبروز ناشناخته و ترومبوسیتوز اساسی‌معمولاً با معیار دهه‌ها سنجیده می‌شود و در غیاب مواجهه با عوامل جهش‌زا، تبدیل به لوسمی حاد غیرمعمول است. بنابراین، به علت همپوشانی بالینی قابل توجه و تفاوت فاحش سیر بالینی آنها، این فصل روی پلی‌سیتمی حقیقی، میلوفیبروز ناشناخته و ترومبوسیتوز اساسی متمرکز است. **سایر بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مزمن در فصل ۱۳۳ و ۱۳۵e مورد بحث قرار خواهند گرفت.**

جدول ۱-۱۳۱ طبقه‌بندی WHO برای بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مزمن

لوسمی میلوئیدی مزمن، bcr-abl مثبت
لوسمی نوتروفیلی مزمن
لوسمی ائوزینوفیلی مزمن، علل دیگری مشخص نشده باشد
پلی‌سیتمی حقیقی
میلوفیبروز اولیه
ترومبوسیتمی اساسی
ماستوسیتوز
نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو، غیرقابل طبقه‌بندی

پلی‌سیتمی حقیقی

پلی‌سیتمی حقیقی یک بیماری دودمانی درگیر کنندهٔ یک سلول پیش‌ساز چندظرفیتی خونساز است که در آن، گویچه‌های قرمز، گرانولوسیت‌ها و پلاکت‌هایی با فنوتیپ طبیعی، بدون وجود محرک فیزیولوژیک قابل شناسایی،

1- granulocyte colony-stimulating factor

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

تجمع می‌یابند. شیوع پلی‌سیتمی حقیقی (شایعترین بیماری میلوپرولیفراتیو مزمن) در حدود ۲/۵ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر جمعیت می‌باشد. این بیماری در تمام گروه‌های سنی بالغین دیده می‌شود. میزان شیوع این بیماری با افزیش سن به ۱۰ مورد در صدهزار نفر می‌رسد. انتقال فامیلی رخ می‌دهد ولی شایع نیست و در میان موارد تک‌گیر در زنان بیشتر است.

سبب‌شناسی

علت پلی‌سیتمی حقیقی ناشناخته است. گرچه ناهنجاری‌های کروموزومی غیرتصادفی مثل 20q، تریزومی ۸ و ۹ در حدود ۳۰٪ بیماران درمان نشدهٔ مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی اثبات شده است، برخلاف CML هیچ اختلال سیتوژنتیک ثابتی با بیماری همراه نبوده است. با اینحال، به نظر می‌رسد جهشی در قطعهٔ[1] شبه کیناز تیروزین کیناز JAK2، که نقش مهاری دارد، در بیماریزایی پلی‌سیتمی حقیقی نقش اصلی داشته باشد. این جهش فنیل‌آلانین (V617F) را جایگزین والین کرده، باعث فعال شدن سرشتی کیناز می‌شود.

JAK2 عضوی از خانوادهٔ تیروزین کینازهای غیرمرتبط با گیرنده است که در طول تکامل بخوبی محافظت شده است. این تیروزین کیناز با گیرنده‌های اریتروپویتین و ترومبوپویتین وابستگی نزدیکی دارد. همچنین این تیروزین‌کیناز به عنوان ملازم اجباری این گیرنده‌ها در دستگاه گلژی عمل کرده و مسؤول بروز آنها در سطح سلول می‌باشد. تغییر شکل ساختمانی گیرنده‌ها که به علت اتصال اریتروپویتین و ترومبوپویتین رخ می‌دهد منجر به فسفردار شدن JAK2، فسفردار شدن گیرنده، و فسفردار شدن پروتئین‌های درگیر در تکثیر، تمایز و مقاومت سلول به آپوپتوز می‌گردد. حیوانات تغییر ژن یافته که فاقد JAK2 هستند در دوران جنینی از شدت کم خونی می‌میرند. از سوی دیگر فعال شدن سرشتی JAK2 بیانگر شکل‌گیری کلنی اریتروئید غیر وابسته به‌اریتروپویتین، و حساسیت بیش از حد سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید در پلی‌سیتمی حقیقی به اریتروپویتین و سایر عوامل رشد خونساز، مقاومت به آپوپتوز در آزمایشگاه در غیاب اریتروپویتین، تمایز نهایی سریع، و افزایش بیان Bcl-XL می‌باشد که همه از مشخصات پلی‌سیتمی حقیقی هستند.

نکتهٔ مهم اینکه ژن JAK2 روی بازوی کوتاه کروموزوم ۹ قرار گرفته و از بین رفتن حالت هتروزیگوت در کروموزوم ۹p، به علت جفت‌گیری از طریق تقسیم هسته‌ای[2] شایع‌ترین اختلال سیتوژنتیک در پلی‌سیتمی حقیقی می‌باشد. قطعهٔ درگیر ۹p حاوی جایگاه JAK2 می‌باشد؛ از بین رفتن حالت هتروزیگوت در این ناحیه منجربه هموزیگوت شدن ژن جهش یافتهٔ V617F JAK2 می‌گردد. بیش از ۹۰٪ بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی و در حدود ۵۰٪ از بیماران مبتلا به میلوفیبروز ناشناخته و ترومبوسیتوز اساسی این جهش را بیان می‌کنند. حدود ۳۰٪ از بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی و ۶۰٪ از مبتلایان به میلوفیبروز ناشناخته برای این جهش حالت هموزیگوت دارند؛ هموزیگوت بودن در ترومبوسیتوز اساسی نادر است. در طول زمان قسمتی از بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی که برای ژن JAK2 V617F هتروزیگوت هستند به هموزیگوت تبدیل می‌شوند اما معمولاً این اتفاق پس از ۱۰ سال از ابتلا به بیماری رخ نمی‌دهد. بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی که JAK2 V617F را بروز نمی‌دهند با آن دسته از بیمارانی که این ژن را بیان می‌کنند از لحاظ بالینی تفاوتی ندارد. همچنین، بیماران هتروزیگوت برای JAK2 V617F با هموزیگوتها تفاوتی از لحاظ بالینی ندارند. جالب توجه است که به نظر می‌رسد زمینه کسب جهش‌های JAK2 با هاپلوتایپ[3] JAK2، GGCC مرتبط است. JAK2 V617F اساس بسیاری از مشخصات زیست شیمیایی و فنوتیپی پلی‌سیتمی حقیقی، از جمله افزایش نمرهٔ فسفاتاز قلیایی گویچهٔ سفید[4] (LAP) می‌باشد؛ با این حال به تنهایی نمی‌تواند مسؤول همه مشخصات فنوتیپی باشد و احتمالاً ضایعه آنتی‌ژنی در این سه اختلال میلوپرولیفراتیو نیست. اول اینکه، برخی بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی با فنوتیپ یکسان و بیماری دودمانی ثابت شده فاقد این جهش می‌باشند. دوم اینکه، بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی و میلوفیبروز ناشناخته با جهش یکسان فنوتیپ بالینی متفاوتی دارند. سوم اینکه، پلی‌سیتمی حقیقی فامیلی می‌تواند بدون جهش مذکور ایجاد گردد، حتی هنگامی که سایر اعضای یک خانواده آن را بروز می‌دهند. چهارم اینکه، همهٔ سلول‌های دودمان بدخیم، JAK2 V617F را بروز نمی‌دهند. پنجم اینکه، JAK2 V617F در بیمارانی که مبتلا به اریتروسیتوز بدون علت طولانی‌مدت بوده‌اند، دیده

1- domain
2- mitotic recombination
3- haplotype
4- leukocyte alkaline phosphatase

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شده است. ششم اینکه در برخی بیماران به نظر می‌رسد JAK2 V617 پس از یک جهش دیگر کسب می‌شود. در نهایت، در برخی بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی یا ترومبوسیتوز اساسی با JAK2 V617 مثبت، لوسمی حاد می‌تواند در سلول پیش‌ساز که از نظر جهش JAK2 V617 منفی است رخ دهد. با اینحال، با وجودیکه JAK2 V617F ممکن است به تنهایی برای ایجاد پلی‌سیتمی حقیقی کافی نباشد، برای تبدیل ترومبوسیتوز اساسی به پلی‌سیتمی حقیقی ضروری است. وجود این جهش برای تبدیل ترومبوسیتوز اساسی به میلوفیبروز ناشناخته ضروری نمی‌باشد.

تظاهرات بالینی

هرچند ترومبوسیتوز تنها، لکوسیتوز تنها یا بزرگی طحال ممکن است نخستین یافته در بیمار مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی باشد اما بیماری در اغلب موارد با مشاهدهٔ تصادفی هموگلوبین یا هماتوکریت بالا تشخیص داده می‌شود و به جز خارش ناشی از تماس با آب، هیچ علامتی وجه افتراق پلی‌سیتمی حقیقی از سایر علل اریتروسیتوز محسوب نمی‌شود.

اریتروسیتوز کنترل‌نشده به علت افزایش چسبندگی خون، می‌تواند به علایم عصبی نظیر سرگیجه، وزوز گوش، سردرد، اختلالات بینایی و حملات ایسکمیک گذرا (TIA) منجر شود. فشارخون سیستولیک هم به‌دلیل افزایش توده گویچه‌های قرمز خون، افزایش خواهد یافت. در برخی از بیماران، ترومبوز وریدی یا شریانی ممکن است تظاهر اولیهٔ پلی‌سیتمی حقیقی باشد. هر رگی می‌تواند درگیر شود اما درگیری عروق مغزی، قلبی، یا مزانتر شایع‌تر است. ترومبوز وریدهای داخل‌شکمی بویژه در خانم‌های جوان شایع است و ممکن است درصورت انسداد کامل و ناگهانی ورید کبدی فاجعه‌بار باشد. درواقع، در هر بیماری که دچار ترومبوز ورید کبدی می‌شود باید به پلی‌سیتمی حقیقی مشکوک شد. ایسکمی انگشتان، کبودشدگی آسان، خون‌دماغ، بیماری اسید ـ پپتیک معده، یا خونریزی گوارشی ممکن است به علت ایستایی[1] عروقی یا ترومبوسیتوز رخ دهد. قرمزی، سوزش، و درد انتهاها عارضهٔ دیگر ترمبوسیتوز در پلی‌سیتمی حقیقی می‌باشد که مجموعهٔ این علایم به اریتروملالژی[2] معروف است. با توجه به حجم وسیع باز گردش سلول‌های خونسار، افزایش اسید اوریک خون و نقرس ثانویه، سنگهای کلیوی اسید اوریکی، و علایم مربوط به افزایش متابولیسم نیز می‌توانند در ایجاد عوارض بیماری دخیل باشند.

تشخیص

وقتی پلی‌سیتمی حقیقی با اریتروسیتوز همراه با لکوسیتوز، ترومبوسیتوز، یا اسپلنومگالی یا ترکیب اینها، تظاهر می‌یابد تشخیص واضح است. با این‌حال، وقتی بیماران با افزایش هموگلوبین یا هماتوکریت به تنهایی، مراجعه می‌کنند، بررسی تشخیصی، به علت احتمالات تشخیصی بسیاری که مطرح است، پیچیده‌تر می‌باشد (جدول ۲-۱۳۱). به علاوه، تاسطح هموگلوبین بیشتر یا مساوی ۲۰ گرم درصد (هماتوکریت ≤ ٪۶۰) نباشد، افتراق اریتروسینوز حقیقی از بیماری‌هایی که باعث کاهش حجم پلاسما می‌شوند غیرممکن است. منحصراً در پلی‌سیتمی حقیقی، برخلاف سایر علل اریتروسیتوز حقیقی افزایش حجم پلاسما می‌تواند افزایش تودهٔ گویچه‌های سرخ را مخفی نماید؛ بنابراین، تعیین تودهٔ گویچه‌های سرخ و حجم پلاسما برای تأیید اریتروسیتوز مطلق و افتراق آن از اریتروسیتوز نسبی به علت کاهش حجم پلاسما به تنهایی (که به نامهای اریتروسیتوز کاذب یا تَنشی[3] یا سندرم *Gaisböck* نیز معروف است)، اجباری است. شکل ۱۸-۷۷ یک الگوریتم تشخیصی برای ارزیابی اریتروسیتوز مشکوک ارائه می‌دهد. بررسی جهش‌های JAK2 در حضور اشباع اکسیژن شریان نرمال یک رویکرد تشخیصی جایگزین را برای اریتروسیتوز، زمانی که توده گلبول قرمز و شاخص حجم پلاسما در دسترس نیستند فراهم می‌کند، سطح اریتروپویتین نرمال حضور PV (پلی‌سیتمی ورا) را رد نمی‌کند اما اریتروپویتین بالا با علت ثانویه برای اریتروسیتوز سازگارتر است. سایر مطالعات آزمایشگاهی که به تشخیص کمک می‌کنند، عبارت‌اند از: شمارش گویچه‌های قرمز، حجم گویچه‌ای متوسط (MCV) و گستره توزیع گلبول قرمز RDW، به ویژه زمانی که سطوح هموگلوبین یا هماتوکریت کمتر از ۲۰g/dL یا ٪۶۰ باشد. تنها در سه اختلال می‌توان اریتروسیتوز میکروسیتیک را مشاهده نمود: صفت تالاسمی بتا، اریتروسیتوز هیپوکسیک و پلی‌سیتمی حقیقی. RDW در صفت تالاسمی بتا طبیعی می‌باشد، در حالی که در اریتروسیتوز هیپوکسیک و پلی‌سیتمی حقیقی، RDW معمولاً افزایش می‌یابد. علت

1- stasis
2- erythromelalgia
3- stress

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۱۳۱ علل اریتروسیتوز

اریتروسیتوز نسبی	
افزایش غلظت خون به علت از دست دادن آب، دیورتیک‌ها، سوءمصرف الکل، آندروژن‌ها، سوءمصرف تنباکو	
اریتروسیتوز مطلق	
هیپوکسی	**تومورها**
مسمومیت با منوکسیدکربن	هیپرنفروم
هموگلوبین با میل ترکیبی بالا به	هپاتوم
اکسیژن	همانژیوبلاستوم مخچه‌ای
ارتفاع زیاد	فیبرومیوم رحمی
بیماری ریوی	تومورهای فوق کلیه
شنت راست به چپ قلبی یا	مننژیوم
شانت عروقی	فئوکروموسیتوم
سندرم آپنهٔ خواب	**داروها**
بیماری عصبی	آندروژن‌ها
سندرم هیاتوبولمونری	اریتروپوئتین نوترکیب
بیماری کلیوی	**فامیلی (با عملکرد طبیعی هموگلوبین)**
تنگی شریان کلیوی	جهش گیرنده اریتروپوئتین
گلومرولونفریت اسکلروزان	جهش‌های VHL (پلی‌سیتمی churash)
کانونی یاگلومرولونفریت غشایی	
بعد از پیوند کلیه	
کیست‌های کلیه	جهش 2,3-BPG
سندرم بارتر	**پلی‌سیتمی حقیقی**

مخفف: PBG ۳ و ۲: ۳ و ۲ بیس‌فسفوگلیسرات؛ VHL= فون هیپل لیندو

این افزایش کمبود آهن است. امروزه بررسی JAK2V617F جایگزین سایر آزمایشات برای اثبات تشخیص پلی‌سیتمی ورا شده است. البته در افراد مبتلا به بیماری اسید ـ پپتیک، خونریزی مخفی از دستگاه گوارش ممکن است به کم‌خونی میکروسیتیک و هیپوکرومیک منجر گردد و وجود پلی‌سیتمی ورا را مخفی کند.

آسپیراسیون و بیوپسی از مغز استخوان، به تشخیص هیچ کمکی نخواهند کرد، زیرا ممکن است طبیعی بوده یا از ترومبوسیتوز اساسی یا میلوفیبروز اولیه قابل افتراق نباشند. به‌طور مشابه هیچ ناهنجاری سیتوژنتیک اختصاصی برای پلی‌سیتمی حقیقی شناخته نشده است و فقدان یک شاخص سیتوژنتیک، تشخیص را رد نمی‌کند.

عوارض

بسیاری از عوارض بالینی در پلی‌سیتمی حقیقی، به طور مستقیم با افزایش چسبندگی[1] خون به دلیل افزایش توده گویچه‌های قرمز و به طور غیرمستقیم با افزایش بازگردش گویچه‌های قرمز، گلبولهای سفید و پلاکت‌ها و به همراه آن افزایش تولید اسیداوریک و سیتوکین در ارتباط می‌باشند. به نظر می‌رسد مورد اخیر مسؤول نشانه‌های سرشتی باشد، در حالی که بیماری زخم پپتیک ممکن است به علت هلیکوباکتر پیلوری بوده و خارش مرتبط با این بیماری ممکن است متعاقب فعال‌شدن بازوفیل به وسیله JAK2 V167F ایجاد شود. افزایش ناگهانی و شدید اندازه طحال، می‌تواند با انفارکتوس طحال مرتبط باشد. بنظر می‌رسد میلوفیبروز قسمتی از تاریخچهٔ طبیعی سیر بیماری باشد اما روندی واکنشی و برگشت‌پذیر است که بخودی خود مانع خونسازی نمی‌شود و به تنهایی هیچ اهمیتی در پیش آگهی ندارد. با اینحال، در حدود ۱۵٪ از بیماران میلوفیبروز با خونسازی خارج مغز استخوان قابل توجه، بزرگی کبد و طحال، و کم خونی وابسته به تزریق خون که تظاهرات نارسایی سلول بنیادی هستند همراهی دارد. بزرگی اعضاء[2] می‌تواند باعث ناراحتی مکانیکی قابل توجه، پرفشاری باب، و کاشکسی پیشرونده گردد. با وجودیکه بروز لوسمی غیرلنفوسیتی حاد در پلی‌سیتمی حقیقی افزایش می‌یابد، بروز لوسمی حاد در بیماران که در معرض شیمی‌درمانی یا تشعشع قرار نگرفته‌اند پایین است. به طور جالبی، شیمی‌درمانی به تنهایی، شامل هیدروکسی اوره، با لوسمی حاد که در سلول‌های بنیادی منفی از نظر JAK2 V617F ایجاد می‌شود ارتباط دارد. اریتروملالژی سندرمی با علت ناشناخته است که با ترومبوسیتوز همراه بوده و اصولاً اندامهای تحتانی را درگیر می‌کند و معمولاً با اریتم، گرما و درد نواحی درگیر و گاه انفارکتوس انگشتان تظاهر می‌کند. این سندرم با میزان شیوع متفاوت در بیماران مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو روی می‌دهد و معمولاً به سالیسیلاتها پاسخ می‌دهد. برخی از علائم دستگاه عصبی مرکزی که در بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی دیده می‌شود، مثل میگرن چشمی، ممکن است نوعی از اریتروملالژی باشد.

اگر اریتروسیتوز مهار نگردد، می‌تواند به ترومبوز داخل عروقی در اعضاء حیاتی نظیر کبد، قلب، مغز یا ریه‌ها منجر شود. احتمال حوادث ترومبوتیک در بیماران مبتلا به بزرگی شدید طحال بیشتر است زیرا افزایش حجم پلاسمای مرتبط با آن، تشخیص شدت واقعی افزایش توده گویچه‌های قرمز

1- viscosity
2- organomegaly

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

را که باتوجه به سطح هماتوکریت یا هموگلوبین سنجیده می‌شود پنهان می‌کند. «طبیعی‌بودن» سطح هماتوکریت یا هموگلوبین در یک بیمار مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی و بزرگی شدید طحال، باید به‌عنوان شاخصی برای افزایش توده گویچه‌های قرمز خون تلقی گردد مگر اینکه خلاف آن ثابت شود.

درمان پلی‌سیتمی حقیقی

پلی‌سیتمی حقیقی عموماً یک بیماری تدریجی است که سیر بالینی آن می‌تواند چندین دهه به طول انجامد و درمان آن نیز متناسب با همین ضرب آهنگ می‌باشد. ترومبوز ناشی از اریتروسیتوز بارزترین عارضهٔ این بیماری محسوب می‌شود و تثبیت هموگلوبین در سطح کمتر یا مساوی ۱۴۰g/L (۱۴g/dL هماتوکریت <۴۵٪) در مردان و کمتر یا مساوی ۱۲۰g/L (۱۲g/dL هماتوکریت <۴۲٪) در زنان برای اجتناب از عوارض ترومبوتیک ضروری است. فصدخون[1] در ابتدا با رساندن توده گویچه‌های قرمز به محدودهٔ طبیعی، چسبندگی بیش از حد خون را کاهش می‌دهد. پس از آن، فصدخون‌های دوره‌ای به تثبیت تودهٔ گویچه‌های قرمز در محدوده طبیعی و ایجاد وضعیت کمبود آهن منجر می‌شود که سرعت ازدیاد مجدد تودهٔ گویچه‌های قرمز را کم می‌کند. در اکثر بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی، پس از ایجاد وضعیت کمبود آهن، فصدخون معمولاً در فواصل سه ماهه مورد نیاز است. نه فصدخون و نه کمبود آهن، شمارش پلاکت‌ها را بیشتر از آنچه مربوط به اثر خود بیماری است افزایش نمی‌دهند، و برخلاف ارتباط قوی بین اریتروسیتوز و ترومبوز در پلی‌سیتمی حقیقی، ترومبوسیتوز با ترومبوز همبستگی ندارد. اگر تودهٔ گویچه‌های سرخ با فصدخون کنترل نشود، نه تنها استفاده از سالیسیلات‌ها به عنوان درمان کمکی در برابر ترومبوز بالقوه خطرناک خواهد بود، بلکه مجوز مصرف آن نیز اثبات نشده است. مصرف ضد انعقادها فقط زمانی مورد دارد که ترومبوزی رخ داده باشد. در مواردی که توده گلبول قرمز به‌طور قابل‌توجهی بالا باشد پایش اثر ضدانعقادی دشوار است زیرا بین تست ضدانعقادی لوله و پلاسما، در آزمایش خون PT و PTT به صورت تصنّعی[2] تفاوت وجود دارد. افزایش بدون علامت اسیداوریک (زیر ۱۰ میلی‌گرم در صد) نیازی به درمان ندارد. اما هنگامی که شیمی درمانی برای کاهش اندازهٔ طحال یا کاهش گویچه‌های سفید یا درمان خارش به کار برده می‌شود باید آلوپورینول، برای جلوگیری از افزایش مضاعف اسید اوریک، تجویز شود. خارش فراگیر که به درمان با آنتی‌هیستامین‌ها یا ضدافسردگی‌هایی مثل دوکسپین[3] مقاوم است می‌تواند معضل عمده‌ای در بیماران پلی‌سیتمی حقیقی باشد؛ هیدروکسی اوره، اینترفرون α (IFN-α)، و پسورالن با نور فرابنفش در دامنهٔ A (PUVA) روش‌های تسکینی دیگری هستند. ترومبوسیتوز بدون علامت نیازی به درمان ندارد مگر شمارش پلاکت به قدر کافی بالا رفته باشد تا منجر به یک شکل اکتسابی از بیماری فون‌ویلبراند گردد. علت این شکل اکتسابی بیماری فون‌ویلبراند پروتئولیز مولتی‌مرهای VWF با وزن مولکولی بالا توسط افزایش توده پلاکتی می‌باشد. بزرگی علامتدار طحال را می‌توان با pegylated IFN-α درمان کرد. IFN-α pegylated در بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی منجر به بهبود کامل[4] هماتولوژیک و مولکولی می‌شود و نقش آن در این بیماری در حال بررسی است. آناگرلید[5]، یک مهارکنندهٔ فسفودی‌استراز، می‌تواند شمارش پلاکتی را کاهش دهد و درصورت تحمل، به علت فقدان سمّیت مغز استخوان، بر هیدروکسی اوره ارجحیّت دارد و در واقع اثر محافظتی در برابر ترومبوز دارد. ممکن است کاهش دادن تعداد پلاکت‌ها در درمان اریترومالژی یا میگرن چشمی، در صورتی که سالیسیلات‌ها مؤثر نباشند یا افزایش شمارش پلاکت‌ها به قدری باشد که باعث ایجاد تمایل به خونریزی شود، ضرورت یابد ولی پلاکت‌ها تنها تا حدی کاهش می‌یابند که منجر به بهبود علایم بیمار شود. داروهای آلکیله کننده و فسفات‌سدیم ^{32}P می‌توانند لوسمی را القا کنند و نباید در این بیماران تجویز شوند. در صورتی که استفاده از یک عامل سیتوتوکسیک ضرورت یابد، هیدروکسی اوره ترجیح داده می‌شود، اما این دارو نه از ترومبوز جلوگیری می‌کند و نه از میلوفیبروز. خود هیدروکسی اوره القاکننده لوسمی بوده و باید در حداقل مدت زمانی ممکن استفاده شود. قبلاً بزرگی شدید طحال به درمان شیمی‌درمانی یا اینترفرون پاسخ نمی‌داد و نیاز به برداشتن طحال بود. با این حال، با معرفی مهارکننده

1- phlebotomy
2- artifactual
3- doxepin
4- complete remission
5- anagrelide

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

غیراختصاصی JAK2، ruxolitinib در بسیاری از بیماران PVی که با میلوفیبروز و متاپلازی میلوئید عارضه‌دار شده‌اند، کاهش اندازه طحال و همزمان بهبود علائم سرشتی به علت رهاسازی سیتوکین ممکن شده است این دارو در حال حاضر بهبود در فاز مطالعه بالینی در بیماران PVای است که هیدروکسی‌اوره را تحمل نمی‌کنند. در برخی بیماران که در مراحل انتهایی بیماری بسر می‌برند، پرفشاری ریه به علت فیبروز و خونسازی خارج مغز استخوان رخ می‌دهد. نقشی برای پیوند مغز استخوان در PV تعریف نشده است.

اکثر بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی می‌توانند عمر طولانی بدون اختلال عملکرد داشته باشند در صورتی که تودهٔ گویچه‌های سرخ آنها به طور مؤثر به وسیلهٔ فصد خون به تنهایی کنترل شود. هرگز شیمی‌درمانی برای کنترل تودهٔ گویچه‌های قرمز توصیه نمی‌شود، مگر آنکه دسترسی به ورید میسر نباشد.

میلوفیبروز اولیه

میلوفیبروز اولیه مزمن (میلوفیبروز ناشناخته، متاپلازی میلوئید نهانزاد[1] یا میلوفیبروز همراه با متاپلازی میلوئید) یک بیماری دودمانی سلول پیش‌ساز خونی چندظرفیتی با علت ناشناخته است که با فیبروز مغز استخوان، خونسازی خارج مغز استخوان و بزرگی طحال مشخص می‌گردد. میلوفیبروز اولیه ناشایع‌ترین بیماری میلوپرولیفراتیومزمن است، و در غیاب یک شاخص دودمانی اختصاصی، تأیید تشخیص این بیماری دشوار است زیرا میلوفیبروز و بزرگی طحال در پلی‌سیتمی حقیقی و CML نیز دیده می‌شوند. به علاوه، میلوفیبروز و بزرگی طحال در تعدادی از بیماری‌های خوش‌خیم و بدخیم دیگر نیز ایجاد می‌شوند (جدول ۳-۱۳۱) که بسیاری از آنها به درمان‌های اختصاصی غیرمؤثر در میلوفیبروز اولیه، پاسخ می‌دهند. برخلاف سایر اختلالات میلوپرولیفراتیو مزمن و به اصطلاح میلوفیبروز حاد یا بدخیم، که در هر سنی دیده می‌شوند، میلوفیبروز اولیه اصولاً مردان را در دهه ششم زندگی و یا پس از آن مبتلا می‌کنند.

سبب‌شناسی

علّت میلوفیبروز اولیه شناخته شده نیست. ناهنجاری‌های کروموزومی غیرتصادفی مانند 9p، 20q-، 13q-، تریزومی ۸ یا ۹، یا تریزومی نسبی 1q

جدول ۳-۱۳۱ اختلالات ایجادکنندهٔ میلوفیبروز

بدخیم	غیربدخیم
لوسمی حاد (لنفوسیتی، میلوژن، مگاکاریوسیتی)	عفونت HIV
لوسمی میلوژن مزمن	هیپرپاراتیروئیدیسم
لوسمی سلول موئی	استئودیستروفی کلیوی
بیماری هوجکین	لوپوس اریتماتوی سیستمیک
میلوفیبروز اولیه	سل
لنفوم	کمبود ویتامین D
میلوم مولتیپل	مواجهه با توریوم دی‌اکسید (thorium dioxide)
میلودیسپلازی	سندرم پلاکت خاکستری
سرطان متاستاتیک	
پلی‌سیتمی بدخیم	
ماستوسیتوز سیستمیک	

شایع هستند، اما هیچ ناهنجاری سیتوژنتیک اختصاصی برای بیماری یافت نشده است. JAK2 V617F در تقریباً ۵۰٪ بیماران مبتلا به فیبروز اولیه وجود دارد و جهش‌های گیرنده ترومبوپویتین MPL در ۵٪ موارد رخ می‌دهد. بیشتر باقی بیماران دارای جهش در ژن کالرتیکولین (CALR) هستند که قسمت انتهایی کربوکسی را در محصول ژن، تغییر می‌دهد. شدت میلوفیبروز و وسعت خون‌سازی خارج از مغز استخوان با یکدیگر متناسب نیستند. فیبروز در این بیماری با تولید بیش از حد عامل رشد تغییر دهندهٔ β و مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها همراه است، در حالی که استئواسکلروز[2] با تولید بیش از حد استئوپروتگرین[3]، یک مهارکنندهٔ استئوکلاست، همراهی دارد. رگ‌زایی[4] در مغز استخوان به علت افزایش تولید عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) رخ می‌دهد. مهم اینکه فیبروبلاست‌ها در میلوفیبروز اولیه چند دودمانی بوده و قسمتی از یک دودمان نئوپلاستیک نمی‌باشند.

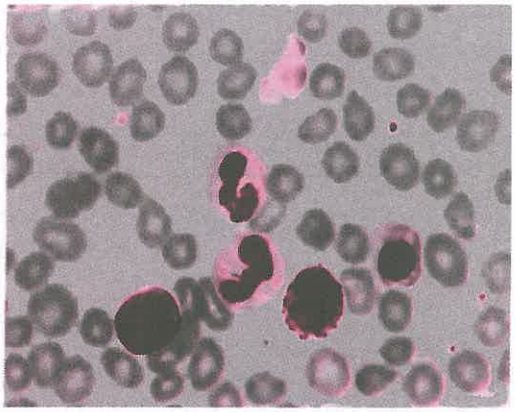
تظاهرات بالینی

هیچ علامت یا نشانهٔ اختصاصی در میلوفیبروز اولیه (PMF) وجود ندارد. اکثر بیماران در هنگام تظاهر بدون علامت هستند و معمولاً براساس بزرگی طحال و / یا شمارش غیرطبیعی سلول‌های خونی در مراجعات معمول پزشکی

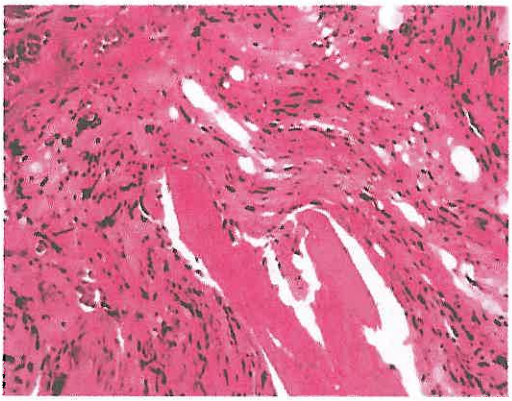
1- agnogenic myeloid metaplasia
2- osteosclerosis
3- osteoprotegrin
4- angiogenesis

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شناسایی می‌شوند. با این‌حال، برخلاف بیماری‌های میلوپرلیفراتیو همتای آن، ممکن است تعریق شبانه، خستگی، و کاهش وزن شکایات هنگام تظاهر باشند. در گسترهٔ خون محیطی، تظاهرات مشخص‌کنندهٔ خونسازی خارج از مغز استخوان دیده می‌شوند: گویچه‌های قرمز قطره اشکی، گویچه‌های قرمز هسته‌دار، میلوسیت‌ها و پرومیلوسیت‌ها. میلوبلاست‌ها نیز ممکن است وجود داشته باشند (شکل ۱-۱۳۱). کم‌خونی، که معمولاً در ابتدا خفیف است، در تمام بیماران دیده می‌شود اما تعداد لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها، طبیعی، کم و یا زیاد است. بزرگی خفیف کبد ممکن است همراه با بزرگی طحال دیده شود، اما در غیاب بزرگی طحال معمول نمی‌باشد؛ وجود لنفادنوپاتی تنها مطرح کنندهٔ تشخیص دیگری است. هم لاکتات دهیدروژناز و هم آلکالن‌فسفاتاز سرم ممکن است بالا باشند. نمرهٔ LAP می‌تواند پائین، طبیعی، یا بالا باشد. آسپیراسیون مغز استخوان معمولاً به دلیل میلوفیبروز میسر نمی‌باشد (شکل ۲-۱۳۱) و در تصویربرداری با اشعهٔ ایکس از استخوان ممکن است استئواسکلروز دیده شود. خونسازی شدید خارج از مغز استخوان می‌تواند آسیت، افزایش فشارخون باب، داخل جمجمه یا ریوی، انسداد روده یا حالب، تامپوناد قلبی، فشار بر طناب نخاعی یا ندول‌های جلدی را ایجاد کند. بزرگی طحال ممکن است به حدی سریع روی دهد که موجب بروز



شکل ۱-۱۳۱. وجود گویچه‌های قرمز قطره اشکی
نشان‌دهندهٔ آسیب غشای سلولی ناشی از عبور از طحال، گویچه‌های قرمز هسته‌دار و وجود سلول‌های میلوئید نارس، نشان‌دهندهٔ خونسازی خارج از مغز استخوان می‌باشد. این گسترهٔ خون محیطی به هر علتی که خونسازی خارج مغز استخوان روی دهد، دیده می‌شود.



شکل ۲-۱۳۱. در این مقطع مغز استخوان، جایگزینی حفره مغز استخوان به وسیله بافت فیبروز متشکل از رشته‌های رتیکولین و کلاژن مشاهده می‌شود. هنگامی که این فیبروز به علت یک روند اولیهٔ خونی باشد، میلوفیبروز نامیده می‌شود. هنگامی که این فیبروز ثانویه به یک روند توموری یا گرانولومی رخ می‌دهد، میلوفتیزیس نامیده می‌شود.

انفارکتوس‌های طحالی همراه با تب و درد جنبی قفسه‌سینه (pleuritic chest pain) شود. احتمال دارد که هیپراوریسمی و نقرس ثانویه روی دهند.

تشخیص

اگرچه تابلوی بالینی فوق‌الذکر شاخص میلوفیبروز اولیه می‌باشد ولی تمام این تظاهرات بالینی را می‌توان در پلی‌سیتمی حقیقی یا CML نیز مشاهده کرد. بزرگی شدید طحال در پلی‌سیتمی حقیقی، اریتروسیتوز را مخفی می‌کند و گزارشاتی دال بر ترومبوزهای داخل شکمی در میلوفیبروز اولیه وجود دارد که احتمالاً نمونه‌هایی از پلی‌سیتمی حقیقی تشخیص داده نشده می‌باشند. در برخی بیماران مبتلا به میلوفیبروز اولیه، در طی روند بیماری اریتروسیتوز ایجاد می‌شود. به‌علاوه، از آنجایی که بسیاری از اختلالات دیگر تظاهرات مشترکی با میلوفیبروز اولیه دارند اما به درمان‌های متفاوتی پاسخ می‌دهند، لذا تشخیص میلوفیبروز اولیه پس از رد سایر بیماری‌ها میسر است و در این راه، تمام اختلالات فهرست شده در جدول ۳-۱۳۱ باید کنار گذاشته شوند.

وجود گویچه‌های قرمز قطره اشکی، گویچه‌های قرمز هسته‌دار، میلوسیت‌ها و پرومیلوسیت‌ها، خون‌سازی خارج از مغز استخوان را تأیید می‌کند؛ در حالی که وجود لکوسیتوز، ترومبوسیتوز همراه با پلاکت‌های بزرگ دارای ظاهری

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

غیرمتعارف و همچنین میلوسیت‌های در گردش، یک اختلال میلوپرولیفراتیو را، در مقابل شکل ثانویهٔ میلوفیبروز، مطرح می‌کنند (جدول ۳-۱۳۱). آسپیراسیون مغز استخوان معمولاً به دلیل افزایش رتیکولین مغز استخوان میسر نیست اما در بیوپسی مغز استخوان، یک مغز استخوان پرسلول همراه با هیپرپلازی هر سه رده، به ویژه افزایش دسته مگاکاریوسیت‌ها با هسته‌های دیسپلاستیک و بزرگ، دیده می‌شود. با این حال، هیچ‌گونه اختلال ریخت‌شناختی اختصاصی برای افتراق میلوفیبروز اولیه از سایر بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مزمن وجود ندارد. بزرگی طحال، ناشی از خونسازی خارج از مغز استخوان، ممکن است به حدی شدید باشد که موجب افزایش فشار ورید باب و تشکیل واریس شود. در برخی از بیماران، خونسازی شدید در خارج از مغز استخوان ممکن است تابلوی بالینی غالب باشد. یکی از تظاهرات جالب توجّه در میلوفیبروز اولیه، وقوع اختلالات خودایمنی نظیر مجموعه‌های ایمنی، پادتن‌های ضدهسته (ANA)، فاکتور روماتوئید یا آزمون کومبس مثبت می‌باشد. مشخص نیست که این موارد واکنش میزبان نسبت به بیماری است یا بخشی از آسیب‌زایی بیماری می‌باشند. تحلیل سیتوژنتیک خون هم برای رد CML و هم برای تعیین پیش‌آگهی مفید است زیرا اختلالات کاریوتیپی پیچیده نشان‌دهندهٔ پیش‌آگهی ضعیف در میلوفیبروز اولیه می‌باشند. به دلایل نامعلومی، تعداد سلول‌های CD34+ در گردش خون در میلوفیبروز اولیه در مقایسه با سایر بیماری‌های میلوپرولیفرایتو مزمن به شدت افزایش می‌یابد (بیش از ۱۵,۰۰۰/μL)، مگر اینکه آنها نیز دچار متاپلازی میلوئید شوند.

نکتهٔ حایز اهمیت این است که در حدود ۵۰٪ از مبتلایان به میلوفیبروز اولیه، همانند بیماران مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو همتای آن، یعنی پلی‌سیتمی حقیقی و ترومبوسیتوز، جهش JAK2 V617F را اغلب به صورت هموزیگوت بیان می‌کنند. این بیماران نسبت به آنهایی که این ژن را بیان نمی‌کنند مسن‌تر بوده، هماتوکریت بالاتری دارند در حالی که بیمارانی که جهش MPL داشتند کم‌خونی بیشتری نسبت به مواردی که این جهش را نداشتند نشان دادند و شمارش لکوسیتی کمتری نیز داشتند.

جهش‌های سوماتیک در اگزون ۹ ژن کالرتیکولین (CALR) در اکثریت بیماران با PMF و ET (ترومبوسیتوز اساسی) که جهش در JAK2 یا MPL نداشته‌اند یافت شد، و سیر بالینی آنها به نظر آهسته‌تر از بیمارانی است که جهش JAK2 یا MPL داشته‌اند.

عوارض

بقای بیماران مبتلا به میلوفیبروز اولیه بسته به ویژگی‌های بالینی خاص متغیر است (جدول‌های ۴-۱۳۱ و ۵-۱۳۱) امّا کوتاه‌تر از میزان بقا در بیماران مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی یا ترومبوسیتوز اساسی است. سیر طبیعی میلوفیبروز اولیه شامل

جدول ۴-۱۳۱ سه سیستم امتیازدهی برای تخمین پروگنوز در بیماران PMF

عامل خطر	IPSS(2009)	DIPSS(2010)	DIPSS plus (2011)
آنمی (کمتر از ۱۰g/dL)	×	×	×
لکوسیتوز (> ۲۵۰۰۰mL)	×	×	×
بلاست در خون محیطی (≥۱٪)	×	×	×
علائم سرشتی	×	×	×
سن (۶۵ سال <)	×	×	×
کاریوتیپ نامطلوب			×
شمارش پلاکت (<۱۰۰,۰۰۰/ML)			×
وابستگی به انتقال خون			×

۱. DIPSS[1] (سیستم امتیازدهی پروگنوستیک بین‌المللی پویا) ایجاد شد تا مشخص کند آیا عوامل خطر IPSS[2] (سیستم امتیازدهی پروگنوستیک بین‌المللی) برای بقا در زمان تشخیص PMF مهم‌اند یا خیر. تشخیص همچنین می‌تواند برای تعیین خطر در حین سیر بیماری استفاده شود. هر یک فاکتور برای IPSS یک امتیاز در نظر گرفته می‌شود. برای DIPSS نیز صادق است اما سن بالاتر از ۶۵ سال، آنمی، بلاست خون و علائم سرشتی هر یک ۲ امتیاز دارند. اسکور DIPSS plus کاریوتایپ نامطلوب، ترومبوسیتوپنی و وابستگی به انتقال خون را اضافه بر سیستم DIPSS ارائه می‌کند و برای آنها امتیاز اضافه در نظر می‌گیرد (جدول ۵-۱۳۱). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که آنالیز جهش ژن‌های ASXL1، EZH2 و 1DH1/2 تعیین خطر را برای بقا و تبدیل به لوسمی ارتقا می‌دهد.

1- Dynamic international prognistic scoring syptem

2- International prognostic scoring system

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۵-۱۳۱ سیستم‌های تعیین خطر DIPSS و IPSS

شاخص‌های خطر	مقدار عوامل خطر		
	IPSS	DIPSS	DIPSS plus
پایین	۰	۰	۰
متوسط -۱	۱	۱-۲	۱
متوسط -۲	۲	۳-۴	۲-۳
بالا	≥۳	>۴	۴-۶

نارسایی فزایندهٔ مغز استخوان همراه با کم‌خونی وابسته به انتقال خون و بزرگ‌شدن روزافزون اعضا به علت خونسازی خارج مغز استخوان می‌باشد. همانند CML، میلوفیبروز اولیه می‌تواند از یک مرحلهٔ مزمن به یک مرحلهٔ تسریع‌شده همراه با علایم سرشتی و نارسایی بیشتر مغز استخوان پیشرفت کند. درحدود ۱۰٪ از بیماران به نوع مهاجم لوسمی حاد مبتلا می‌شوند که معمولاً به درمان پاسخ نمی‌دهد. عوامل پروگنوستیک مهم دیگر برای تسریع بیماری در حین سیر PMF عبارتند از: حضور اختلالات سیتوژنتیک پیچیده، ترومبوسیتوپنی و آنمی وابسته به تزریق خون. اخیراً، جهش‌ها در ژنهای ASXL1، EZH2، ERSF2 و 1DH1/2 به عنوان عامل خطر برای مرگ زودرس یا تبدیل به لوسمی حاد مشخص شده‌اند و ممکن است برای ارزیابی خطر PMF نسبت به هر سیستم امتیازدهی بالینی مفیدتر باشد.

درمان میلوفیبروز اولیه

هیچ نوع درمان اختصاصی برای میلوفیبروز اولیه وجود ندارد. علل کم‌خونی متعدد است و عبارتند از: اریتروپوئز غیرمؤثر که با هماتوپوئز خارج مدولاری طحالی جبران نمی‌شود، ترقیق خون به علت بزرگی طحال، سکستراسیون طحالی، از دست دادن خون ثانویه به ترومبوسیتوپنی یا افزایش فشار پورت، کمبود اسید فولیک، التهاب سیستمیک و همولیز خودایمنی. نه اریتروپویتین نوترکیب و نه آندروژن‌ها، مثل دانازول، به عنوان درمان کم‌خونی به طور مستمر مؤثر نبوده‌اند. اریتروپویتین ممکن است بزرگی طحال را تشدید نماید و در صورتی که سطح سرمی آن بیش از ۱۲۵ mU در لیتر باشد مؤثر نیست. با توجه به التهاب مشخص‌کننده PMF، کورتیکواستروئیدها می‌توانند آنمی و علائم سرشتی مانند تب، لرز، تعریق شبانه، آنورکسی و کاهش وزن را بهتر کنند و تالیدومید با دوز کم به همراه پردنیزون نیز مؤثر است. ترومبوسیتوپنی می‌تواند به علت عملکرد مختل مغز استخوان، سکستراسیون طحالی یا تخریب خودایمنی باشد و نیز به دوز کم تالیدومید به همراه پردنیزون پاسخ دهد. اسپلنومگالی آزاردهنده‌ترین و مقاوم‌ترین مشکل در بیماران PMF است، که باعث درد شکم، پرفشاری خون پورت، سیری زودرس و کاشکسی می‌شود در حالی که برداشتن طحال بزرگ با جراحی با عوارض بعد از عمل بارزی ازجمله ترومبوز ورید مزانتر، خونریزی، بازگشت لکوسیتوز، و ترومبوسیتوز و هماتوپوئز خارج مدولاری کبدی بدون بهبود کم‌خونی یا ترومبوسیتوپنی از قبل موجود (اگر وجود داشته) می‌شود. با این وجود، به دلایل ناشناخته، برداشتن طحال خطر دگرگونی بلاستیک را افزایش می‌دهد. پرتوتابی به طحال در بهترین حالت باعث تسکین موقت می‌شود و با خطر قابل توجه نوتروپنی و عفونت و خونریزی جراحی در صورت اسپلنکتومی همراه است. آلوپورینول می‌تواند هیپراوریسمی شدید را کنترل کند و درد استخوانی با پرتوتابی موضعی بهتر می‌شود. نقش اینترفرون آلفا هنوز مشخص نشده و عوارض جانبی آن در افراد مسن بیشتر است و ممکن است نارسایی مغز استخوان را تشدید کند. مهارکننده JAK2، ruxolitinib در کاهش اسپلنومگالی و بهبود علائم سرشتی در اکثر بیماران مبتلا به PMF پیشرفته مؤثر بوده، همچنین با وجودی که به‌طور محسوسی بر بار آلل JAK2 V617F اثر ندارد اما بقا را طولانی می‌کند. با اینکه آنمی و ترومبوسیتوپنی عوارض مهم آن هستند، این عوارض وابسته به دوز بوده و با گذشت زمان آنمی پایدار و ترومبوسیتوپنی ممکن است بهبود یابند. پیوند مغز استخوان آلوژنیک تنها درمان قطعی است و باید در بیماران جوان‌تر مد نظر قرار گیرد؛ رژیم‌های آماده‌سازی با شدت کمتر ممکن است اجازه دهند تا پیوند سلول خونساز در افراد مسن‌تر نیز قابل انجام شود اما این رویکرد تحت بررسی است.

ترومبوسیتوز اساسی

ترومبوسیتوز اساسی (ترومبوسیتمی اساسی، ترومبوسیتوز ایدیوپاتیک، ترومبوسیتوز اولیه، ترومبوسیتمی خونریزی‌دهنده) یک بیماری دودمانی با علت ناشناخته

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۶-۱۳۱ علل ترومبوسیتوز

التهاب بافتی: بیماری‌های کلاژنی عروقی، بیماری التهابی روده	خونریزی
بدخیمی	کم‌خونی فقر آهن
عفونت	جراحی
بیماری‌های میلوپرولیفراتیو: پلی‌سیتمی حقیقی، میلوفیبروز اولیه، ترومبوسیتوز اساسی، لوسمی میلوژن مزمن	برگشتی (rebound): اصلاح کمبود فولات یا B_{12}، پس از سوءمصرف الکل
بیماری‌های میلودیسپلاستیک: سندرم -5q، کم‌خونی سیدروبلاستیک مقاوم ناشناخته	همولیز
پس از طحال‌برداری یا کم‌کاری طحال (hyposplenism)	فامیلی: افزایش تولید ترومبوپویتین، جهش‌های MPL

است که در طی آن، یک سلول پیش‌ساز چندظرفیتی درگیر می‌شود و از نظر بالینی با تولید بیش از حد پلاکت‌ها بدون وجود یک علت مشخص تظاهر می‌یابد. ترومبوسیتوز اساسی یک بیماری ناشایع است، با بروز ۲-۱ مورد در یکصد هزار نفر و برتری مشخص جنس زن می‌باشد. هیچ شاخص دودمانی برای افتراق این بیماری از نوع شایعتر غیردودمانی و واکنشی ترومبوسیتوز وجود ندارد (جدول ۶-۱۳۱) که این موضوع تشخیص آن را مشکل‌تر می‌سازد. ترومبوسیتوز اساسی را در گذشته بیماری افراد مسن می‌پنداشتند و آن را مسؤول ناتوانی عمده به علت خونریزی یا ترومبوز قلمداد می‌کردند. اماامروزه، با استفادهٔ گسترده از دستگاه‌های شمارش‌گر سلولی الکترونیکی، روشن شده است که ترومبوسیتوز اساسی می‌تواند در هر سنی در بالغین روی دهد و اغلب بدون علایم یا اختلالات هموستاز می‌باشد. یک برتری جنسیتی مجهول در زنان، برخلاف میلوفیبروز اولیه یا اشکال ترومبوسیتوز واکنشی که هیچ اختلاف جنسیّتی وجود ندارد، در این بیماری دیده می‌شود. از آنجایی که هیچ شاخص دودمانی ویژه برای این بیماری در دسترس نیست، معیارهایی بالینی برای افتراق آن از سایر بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مزمن، که آنها نیز ممکن است با ترومبوسیتوز تظاهر یا بند ولی پیش‌آگهی و درمان‌های متفاوتی دارند، ارائه شده‌اند (جدول ۶-۱۳۱)؛ این معیارها نمی‌توانند دودمانی بودن را اثبات کنند بنابراین برخلاف اثبات وجود ترومبوسیتوز اساسی، در عمل برای شناسایی اختلالاتی نظیر CML، پلی‌سیتمی حقیقی و میلودیسپلازی بکار می‌روند که ممکن است در ظاهر به صورت ترومبوسیتوز اساسی جلوه کنند. به علاوه، همانند اریتروسیتوز «ناشناخته[1]»، انواع خوش‌خیم و غیردودمانی ترومبوسیتوز (نظیر ازدیاد ارثی تولید ترومبوپویتین) وجود دارند که در بسیاری از موارد تشخیص داده نمی‌شوند زیرا در حال حاضر، ابزار تشخیصی مورد نیاز در دسترس نیست. تقریباً ۵۰٪ بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی جهش JAK2 V617F را دارند اما نبود آن این اختلال را رد نمی‌کند.

سبب‌شناسی

تولید مگاکاریوسیت و پلاکت به ترومبوپویتین و گیرندهٔ آن (Mpl) بستگی دارد. پیش‌سازهای مگاکاریوسیتی اولیه، همانند سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید و میلوئید اولیه، برای تکثیر مطلوب، علاوه‌بر ترومبوپویتین به اینترلوکین۳ (IL-3) و فاکتور سلول ریشه‌ای احتیاج دارند. تکامل بعدی آنها نیز با کموکینی به نام فاکتور ۱ مشتق از سلول استرومایی[2] (SDF-1) تقویت می‌شود. با این حال، بلوغ مگاکاریوسیت‌ها به ترومبوپویتین نیاز دارد.

مگاکاریوسیت‌ها در میان سلول‌های پیش‌ساز خونی منحصربه‌فرد هستند زیرا تکثیر مجدد[3] ژنوم آنها به صورت درون‌میتوزی[4] است و نه میتوزی. در غیاب ترومبوپویتین، تکثیر مجدد درون میتوزی مگاکاریوسیت‌ها و درپی آن، نمو سیتوپلاسمی ضروری برای تولید پلاکت‌ها مختل می‌گردد. همانند اریتروپویتین، ترومبوپویتین در کبد و کلیه‌ها تولید می‌شود و یک رابطهٔ معکوس بین تعداد پلاکت‌ها و فعالیت ترومبوپویتین پلاسما وجود دارد. ترومبوپویتین، برخلاف اریتروپویتین، تنها به صورت ترکیبی تولید می‌شود و سطح پلاسمایی آن عمدتاً به وسیله میزان ذخایر سلول‌های پیش‌ساز آن تعیین می‌شود. ترومبوپویتین برخلاف اریتروپویتین (اما همانند معادلهای میلوئیدی آن، G-CSF و GM-CSF) هم تکثیر سلول‌های هدف و هم فعال‌شدن مجدد فرآورده نهایی آنها (پلاکت‌ها) را افزایش می‌دهد. ترومبوپویتین علاوه بر تأثیر در تولید پلاکت‌ها، بقای سلول‌های ریشه‌ای چندظرفیتی و ماندن آنها در مغز استخوان را نیز افزایش می‌دهد.

طبیعت دودمانی ترومبوسیتوز اساسی با تحلیل بیان

1- "idiopathic"
2- stromal cell-derived factor-1
3- reduplication
4- endomitotic

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ایزوآنزیم گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز در بیماران همی‌زیگوت برای این ژن، با تحلیل پلی‌مورفیسم DNA وابسته به X در بیماران زن حاوی اطلاعات، و با بیان آن در بیماران مبتلا به ناهنجاری‌های سیتوژنتیک غیر تصادفی اما متغیّر، محرز گردید. باوجودیکه افزایش تعداد پلاکت‌ها (ترومبوسیتوز) تظاهر عمدهٔ این بیماری است، همانند سایر بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مزمن، یک سلول پیش‌ساز چند ظرفیتی خونساز در ترومبوسیتوز اساسی درگیر است. به علاوه، خانواده‌هایی توصیف شده‌اند که ترومبوسیتوز اساسی در آنها به ارث رسیده است (در یک مورد به صورت صفت اتوزومال غالب). علاوه بر ترومبوسیتوز اساسی، وجود میلوفیبروز اولیه و پلی‌سیتمی حقیقی نیز در برخی خویشاوندان به اثبات رسیده است. مانند PMF، بیشتر بیمارانی که جهش‌های JAK2 را ندارند دارای جهش‌های CALR هستند.

تظاهرات بالینی

ترومبوسیتوز اساسی در اغلب موارد، به صورت تصادفی، در هنگام شمارش پلاکت‌ها در جریان بررسی‌های معمول کشف می‌گردد. گاهی مقایسه با نتایج آزمایشات قبلی نشان می‌دهد که افزایشی در تعداد پلاکت‌ها وجود داشته اما سال‌ها از آن غفلت شده است. علائم یا نشانه‌های اختصاصی برای ترومبوسیتوز اساسی ذکر نشده اما در این بیماران تمایل به خونریزی به صورت کبودشدگی آسان و تمایل به ترومبوز به صورت انسداد عروق کوچک مانند اریترومالالژی، میگرن چشمی یا حملات ایسکمیک گذرا وجود دارد. در معاینه فیزیکی، بجز بزرگی خفیف طحال، آنهم گهگاه، معمولاً نشانهٔ غیرطبیعی دیگری دیده نمی‌شود. بزرگی طحال نشانه سایر بیماری‌های میلوپرولیفراتیو به ویژه پلی‌سیتمی حقیقی، میلوفیبروز اولیه یا CML است.

کم‌خونی ناشایع است اما نوعی لکوسیتوز نوتروفیلی خفیف به‌طور معمول وجود دارد. در گسترهٔ خون محیطی، تعداد پلاکت‌ها بیش از همه جلب توجه می‌کند که برخی از آنها ممکن است بسیار بزرگ باشند. تعداد زیاد پلاکت‌های در گردش در هنگام لخته‌شدن خون، پتاسیم آزاد می‌کنند و لذا اندازه‌گیری دقیق پتاسیم سرم دشوار می‌باشد. این افزایش پتاسیم یک خطای آزمایشگاهی بوده و بااختلالات نوار قلبی همراه نیست. به همین ترتیب، اندازه‌گیری اکسیژن شریانی ممکن است دقیق نباشد، مگر اینکه خون مملو از پلاکت روی یخ قرار داده شود. PT و PTT طبیعی بوده، اما ممکن است اختلال در کارکرد پلاکت‌ها، نظیر زمان خونریزی طولانی یا اختلال در تجمع پلاکت‌ها وجود داشته باشد. با این حال، علیرغم مطالعات زیاد، هیچ اختلال اختصاصی در کارکرد پلاکت‌ها مشخص نشده است و به کمک هیچ یک از آزمون‌های کارکرد پلاکتی نمی‌توان احتمال خونریزی بالینی بارز یا ترومبوز را پیش‌بینی کرد.

افزایش تعداد پلاکت‌ها ممکن است انجام آسپیراسیون مغز استخوان را غیرممکن سازد اما بیوپسی مغز استخوان معمولاً هیپرپلازی و هیپرتروفی مگاکاریوسیتی و همچنین پرسلولی کلّی مغز استخوان را نشان می‌دهد. درصورت افزایش رتیکولین مغز استخوان، باید تشخیص دیگری را در نظر گرفت. فقدان آهن قابل رنگ‌آمیزی به توجیه نیاز دارد، زیراکمبود آهن به تنهایی می‌تواند موجب ترومبوسیتوز شود و غیاب آهن در مغز استخوان در حضور پرسلولی مغز استخوان، یکی از ویژگی‌های پلی‌سیتمی حقیقی محسوب می‌شود.

با اینکه اختلالات سیتوژنتیک غیر تصادفی در ترومبوسیتوز اساسی گزارش شده‌اند ولی شایع نیستند و هیچ ناهنجاری سیتوژنتیک ویژه یا سازگاری در این بیماران مشاهده نشده است، حتی در کروموزوم‌های ۳ و ۱ که به ترتیب، محل استقرار ژن‌های ترومبوپویتین و Mpl می‌باشند.

تشخیص

ترومبوسیتوز در طیف وسیعی از بیماری‌های بالینی مشاهده می‌گردد (جدول ۶-۱۳۱) که در بسیاری از آنها تولید سیتوکین‌ها افزایش می‌یابد. تعداد مطلق پلاکت‌ها کمک تشخیصی مفیدی برای افتراق بین علل خوش‌خیم و علل دودمانی افزایش تعداد پلاکت‌ها نمی‌کند. حدود ۵۰٪ بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی جهش JAK2 V617F را بیان می‌کنند. هنگامی که JAK2 V617F وجود ندارد، بررسی سیتوژنتیک برای تعیین سایر علل افزایش تعداد پلاکت، مثل لوسمی میلوئید مزمن یا یک بیماری میلودیسپلاستیک مانند سندرم -5q ضروری است. از آنجایی که جابجایی bcr-abl می‌تواند در غیاب کروموزوم فیلادلفیا وجود داشته باشد و چون bcr-abl RT-PCR نتایج مثبت کاذب به همراه دارد، تحلیل هیبریدسازی فلورسنت درجا[1] (FISH) در تمام

1- fluorescence in situ hybridization

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز که یک مطالعهٔ سیتوژنتیک منفی از نظر کروموزوم فیلادلفیا داشته‌اند، به منظور بررسی وجود bcr-abl ارجح است. جهش‌های CALR در بیشتر بیمارانی که جهش JAK2 را ندارند وجود دارد اما وسایل تشخیصی برای تشخیص این جهش‌ها هنوز گسترده نمی‌باشد. وجود کم‌خونی و سیدروبلاست‌های حلقوی از تظاهرات ترومبوسیتوز اساسی نیستند اما جزیی از تظاهرات کم‌خونی سیدروبلاستیک مقاوم ناشناخته می‌باشند که در این بیماران هم ممکن است ترومبوسیتوز همراه با بیان JAK2 V617F روی دهد. اگر بزرگی طحال وجود داشته باشد، احتمال سایر اختلالات میلوپرولیفراتیو مطرح می‌گردد و در این حالت، اندازه‌گیری توده گویچه‌های قرمز ضروری می‌باشد، زیرا بزرگی شدید طحال می‌تواند وجود اریتروسیتوز را مخفی نماید. مهم اینکه، آن چه که ظاهراً به عنوان ترومبوسیتوز اساسی مطرح است، می‌تواند پس از سالیان به پلی‌سیتمی حقیقی یا میلوفیبروز اولیه مبدل گردد و ماهیت حقیقی اختلال میلوپرولیفراتیو زمینه‌ای را نشان دهد. همپوشانی کافی بین ترومبوسیتوز اساسی و پلی‌سیتمی حقیقی از نظر آلل نوتروفیل JAK2 V617F وجود دارد و نمی‌توان به عنوان یک ویژگی تشخیصی متمایزکننده از آن استفاده کرد؛ تنها توده گلبول قرمز و تعیین حجم پلاسما می‌تواند پلی‌سیتمی حقیقی را از ترومبوسیتوز اساسی افتراق دهد و توجه به این موضوع مهم است که ۶۴٪ از بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی که از نظر JAK2 V617F مثبت بودند وقتی تحت بررسی از نظر توده گلبول قرمز و تعیین حجم پلاسما قرار گرفتند مشخص شد که مبتلا به پلی‌سیتمی حقیقی می‌باشند.

عوارض

شاید هیچ بیماری دیگری به اندازه ترومبوسیتوز، بویژه با شمارش پلاکتی بیش از $10^6/\mu L$، پزشکان حاذق را مجبور به اقدامات نامناسب نمی‌سازد. عقیدهٔ عموم بر این است که شمارش بالای پلاکت‌ها می‌تواند باعث استاز داخل عروقی و ترومبوز شود؛ با این حال، هیچ مطالعهٔ بالینی کنترل‌شده‌ای تاکنون این رابطه را نشان نداده است، و در بیماران جوان‌تر از ۶۰ سال، بروز ترومبوز از همسالان آنها در گروه کنترل بیشتر نبوده است و استفاده از تنباکو مهم‌ترین عامل خطر برای ترومبوز در بیماران ET به نظر می‌رسد.

به عکس، اگر شمارش پلاکت‌ها بسیار زیاد باشد، عمدتاً به دلیل بروز بیماری فون‌ویلبراند اکتسابی، احتمال خونریزی زیاد خواهد بود. این مطلب به مفهوم آن نیست که افزایش تعداد پلاکت‌ها نمی‌تواند علائمی را در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی ایجاد کند، بلکه به این معنا است که تمرکز پزشک باید بر بیمار باشد و نه بر روی شمارش پلاکت‌ها. به عنوان مثال، برخی از شدیدترین مشکلات عصبی در ترومبوسیتوز اساسی مرتبط با میگرن است و تنها با کاهش تعداد پلاکت‌ها درمان می‌شود در حالیکه علائم دیگر، مثل اریتروملالژی، به سادگی با مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز پلاکتی ۱ (نظیر آسپیرین یا ایبوپروفن) و بدون کاهش تعداد پلاکت‌ها درمان می‌شود. برخی از علایم ممکن است نمایانگر تعامل بین یک سیستم عروقی آترواسکلروتیک و شمارش بالای پلاکت‌ها باشند و علایم دیگر ممکن است هیچ ارتباطی با تعداد پلاکت‌ها نداشته باشند. دریافتن این مطلب که پلی‌سیتمی حقیقی می‌تواند با افزایش تعداد پلاکت‌ها تظاهر کند و کشف علل افزایش انعقادپذیری خون، که قبلاً ناشناخته بودند (فصل ۱۴۲)، متون قدیمی دربارهٔ عوارض افزایش تعداد پلاکت‌ها را از درجهٔ اعتبار ساقط می‌سازد. ET می‌تواند به PMF تبدیل شود اما اینکه آیا این تظاهر ET است یا PMF که در ابتدا با ترومبوسیتوز ایزوله تظاهر یافته است، نامشخص است.

درمان ترومبوسیتوز اساسی

بقای بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی تفاوتی با جمعیت عادی ندارد. افزایش شمارش پلاکت‌ها در یک بیمار بدون علامت که عوامل خطر قلبی ـ عروقی ندارد، محتاج هیچ درمانی نیست. در واقع، قبل از آغاز هرگونه درمانی در بیمار مبتلا به افزایش تعداد پلاکت‌ها، باید به وضوح مشخص شود که علت پیدایش علایم، افزایش شمارش پلاکت‌ها بوده است. وقتی شمارش پلاکت‌ها به بالای $10^6/\mu L$ می‌رسد، مقدار قابل توجهی از مولتی‌مرهای فاکتور فون ویلبراند با وزن مولکولی بالا توسط پلاکت‌ها از گردش خون حذف شده و تخریب می‌شوند که منجربه یک شکل اکتسابی بیماری فون ویلبراند می‌شود. این حالت با کاهش فعالیت کوفاکتور ریستوستین قابل تشخیص است. در این شرایط آسپرین می‌تواند باعث خونریزی شود. خونریزی در این موقعیت معمولاً به درمان با اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید پاسخ می‌دهد که می‌توان به‌طور

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

پیشگیرانه، قبل و بعد از جراحی انتخابی تجویز نمود. پلاکت‌برداری[1] در بهترین حالت یک تسکین موقت و غیر مؤثر است و به ندرت مورد نیاز است. مهم این که آن گروه از بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز اساسی که فسفر رادیواکتیو[2]، یا داروهای آلکیله‌کننده دریافت کرده‌اند، در معرض خطر ایجاد لوسمی حاد قرار می‌گیرند، بدون اینکه فایدهٔ چنین درمانی به اثبات رسیده باشد. ترکیب هر یک از دو درمان ذکر شده با هیدروکسی اوره این خطر را افزایش می‌دهد. اگر فرض کنیم که براساس نشانه‌ها کاهش ضروری پلاکت، به درمان با سالیسیلات‌ها به تنهایی پاسخ ندهد، می‌توان از pegylated INF-α، مشتقات کینازولین، آناگرلید یا هیدروکسی اوره برای کاهش پلاکت استفاده کرد، اما هیچ یک از اینها به طور یکسان مؤثر و عاری از عوارض جانبی نبوده‌اند. ترکیب هیدروکسی اوره و آسپرین، از ترکیب آناگرلید و آسپرین در پیشگیری از حملات ایسکمیک گذرا (TIA) مؤثرتر است؛ اما، این ترکیب نه تنها در پیشگیری از سایر اشکال ترومبوز شریانی تأثیر بیشتری ندارد، بلکه در پیشگیری از ترومبوز وریدی اثر کمتری نیز دارد. تأثیر هیدروکسی‌اوره در پیشگیری از حملات ایسکمیک گذرا به دلیل این است که دهندهٔ نیتریک اکسید می‌باشد. برگرداندن تعداد پلاکت‌ها به میزان طبیعی نیز از ترومبوز وریدی یا شریانی پیشگیری نمی‌کند. همچنین، هنگامی که آناگرلید با آسپرین ترکیب شود، خطر خونریزی گوارشی بیشتر می‌شود.

با کسب تجربهٔ بیشتر درمی‌یابیم که ترومبوسیتوز اساسی نسبت به تصور ما در گذشته، خوش‌خیم‌تر است. تبدیل آن به لوسمی حاد، به احتمال زیاد ناشی از درمان است و نه خود بیماری. مهمترین مسؤولیت پزشک در درمان ترومبوسیتوز این است که خطری را متوجه بیمار نسازد.

۱۳۲ لوسمی میلوئید حاد

Guido Marcucci, Clara D. Bloomfield

لوسمی میلوئید حاد (AML) یک بیماری نئوپلاستیک است که با انفیلتراسیون خون، مغز استخوان و دیگر بافت‌ها توسط سلول‌های غیرتمایزیافته کلونال و تکثیرشونده از سیستم خونساز مشخص می‌شود. این لوسمی‌ها طیفی از بدخیمی‌ها را تشکیل می‌دهند که در صورت عدم درمان از نوع سریعاً کشنده تا با پیشرفت آهسته متفاوت‌اند. در سال ۲۰۱۳ تعداد تخمینی موارد AML جدید در ایالات متحده ۱۴۵۹۰ بود. بروز AML حدود ۳/۵ در هر ۱۰۰,۰۰۰ فرد در سال است و بروز آن در صورت تطابق سنی، در مردان بیشتر از زنان است (۴/۵ در مقابل ۳/۱). بروز AML با سن افزایش می‌یابد. در سنین زیر ۶۵ سال ۱/۷ و در بالای ۶۵ سال ۱۵/۹ است. میانگین سن در زمان تشخیص ۶۷ سال است.

سبب‌شناسی

عوامل ارثی، پرتوتابی، مواد شیمیایی و سایر تماسهای شغلی، داروها به عنوان علل AML مطرح شده‌اند. هیچ مدرک مستقیمی که مطرح‌کننده عامل ویروسی باشد موجود نیست.

توارث برخی از سندرم‌ها با آنیوپلوئیدی کروموزوم‌های پیکری نظیر تریزومی ۲۱ در سندرم داون، با احتمال افزایش بروز AML مرتبط هستند. همچنین بیماری‌های ارثی با نقص در ترمیم DNA نظیر کم‌خونی فانکونی، سندرم Bloom و آتاکسی ـ تلانژکتازی[3] با AML مرتبط می‌باشند. در نوتروپنی مادرزادی (سندرم کاستمن[4]) با جهش‌هایی در گیرندهٔ عامل محرک دودمانی گرانولوسیت (G-CSF) و اغلب، الاستاز نوتروفیلی اتفاق می‌افتد و ممکن است به AML تبدیل شود. در برخی مطالعات جهش‌های ردهٔ سلول زایای

1- plateletpheresis
2- ^{32}p
3- ataxia telangiectasia
4- Kostmann syndrome

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

CCAAT/ پروتئین α اتصالی تقویت کننده[1] (CEBPA)، عامل I نسخه‌برداری مرتبط با (RUNX1) runt، و پروتئین تومور (TP53) P53 نیز با استعداد بیشتر به AML مربوط دانسته شده‌اند.

پرتوتابی پرتوتابی با دوز بالا، مانند آنچه که باقی‌ماندگان بمب‌های اتمی در ژاپن و یا حوادث راکتور هسته‌ای[2] تجربه کرده‌اند، خطر لوسمی میلوئید را ۷-۵ سال پس از حوادث مذکور افزایش می‌دهند. پرتودرمانی به تنهایی خطر AML را اندکی افزایش می‌دهد اما می‌تواند در بیماران تحت درمان با داروهای آلکیله‌کننده خطر بروز این بیماری را افزایش دهد.

مواد شیمیایی و سایر تماس‌ها تماس با بنزن که به عنوان یک حلال در صنایع شیمیایی، پلاستیک، لاستیک و داروسازی به کار می‌رود، احتمال بروز AML را افزایش می‌دهد. همچنین مصرف دخانیات و تماس با فرآورده‌های نفتی، رنگ، مایعات مومیایی‌کننده، اکسید اتیلن، علف‌کش‌ها و آفت‌کش‌ها می‌تواند خطر AML را افزایش دهد.

داروها داروهای ضدسرطان سردسته علل AML ناشی از درمان هستند. لوسمی‌های ناشی از داروهای آلکیله‌کننده به طور متوسط ۴ تا ۶ سال پس از درمان ایجاد می‌شوند و افراد مبتلا، ناهنجاری‌های کروموزوم‌های ۵ و ۷ را دارا می‌باشند. لوسمی‌های ناشی از مهارکننده‌های توپوایزومراز II در حدود ۱ تا ۳ سال پس از درمان ایجاد می‌شوند و افراد مبتلا معمولاً ناهنجاری‌هایی در کروموزوم 11q23 دارند. داروهای جدیدتر در درمان بدخیمی‌های هماتوپوئتیک دیگر و تومورهای solid، نیز در افزایش خطر AML مدنظر هستند. کلرامفنیکل، فنیل‌بوتازون و با شیوع کمتر، کلروکین و متوکسی‌پسورالن می‌توانند نارسایی مغز استخوان ایجاد کنند که ممکن است به AML منتهی گردد.

طبقه‌بندی

آخرین طبقه‌بندی لوسمی میلوئید حاد (توسط سازمان بهداشت جهانی [WHO]) (جدول ۱-۱۳۲) گروه‌های مختلف و متمایز از نظر زیست‌شناختی را براساس ویژگی‌های بالینی و ناهنجاری‌های سیتوژنتیک و مولکولی علاوه بر ریخت‌شناسی سلول‌ها دربر می‌گیرد. برخلاف طرح فرانسوی - امریکایی - بریتانیایی (FAB) که قبلاً به کار برده می‌شد، طبقه‌بندی WHO تکیهٔ محدودی بر شیمی سلولی دارد.

جدول ۱-۱۳۲ سیستم‌های طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت از لوسمی میلوئید حاد (AML) و نئوپلاسم‌های مرتبط[a]

AML با ناهنجاری‌های ژنتیکی راجعه
AML با t(8,21)(q22,q22)؛ RUNX1/RUNX1T1[b]
AML با inv(16)(p13.1;q22) یا t(16;16)(p13.1;q22)؛ CBFB/MYH11[b]
لوسمی پرومیلوسیتی حاد با t(15;17)(q22;q12)(PML/RARA)
AML با t(9,11)(p22,q23)؛ MLLT3-MLL
AML با t(6,9)(p23,q34)؛ DEK-NUP214
AML با t(3,3)(q21,q26.2) یا inv(3)(q21q26.2)؛ RPN1-EVI1
AML (مگاکاریوبلاستیک) با t(1,22)(p13,q13)؛ RBM15-MKL1
یک نوع AML مستقل: AML با NPM1 جهش‌یافته
یک نوع AML مستقل: AML با CEBPA جهش‌یافته
AML با تغییرات مرتبط با میلودیسپلازی
نئوپلاسم‌های میلوئید مرتبط با درمان
AML که به صورت دیگر طبقه‌بندی نشده
AML با حداقل تمایز
AML بدون بلوغ
AML با بلوغ
لوسمی میلومونوسیتی حاد
لوسمی مونوبلاستیک و مونوسیتیک حاد
لوسمی اریتروئید حاد
لوسمی مگاکاریوبلاستیک حاد
لوسمی بازوفیلی حاد
پان‌میلوز با میلوفیبروز حاد
سارکوم میلوئید
تکثیر میلوئید مرتبط با سندرم داون
ساخت رده میلوئید غیرطبیعی گذرا
لوسمی میلوئید مرتبط با سندرم داون
نئوپلاسم سلول دندریتی پلاسماسیتوئید بلاستیک

a. from SH Swerdlow et al (eds): World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC Press, 2008.

b. Diagnosis is AML regardless of blast count.

۱- enhancer-binding protein α: گروهی از عوامل مؤثر در نسخه‌برداری (α-ξ) که با تأثیر بر ناحیهٔ آغازگر ژن باعث تشدید بیان برخی ژن‌ها می‌شوند - مترجم.

2- nuclear reactor

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

تفاوت عمده بین سیستم WHO و FAB، مرز متمایزکنندهٔ میزان بلاست برای تشخیص AML در مقایسه با سندرم میلودیسپلاستیک (MDS) است که در طبقه‌بندی WHO ۲۰٪ و در FAB ۳۰٪ می‌باشد. با این حال طبقه‌بندی WHO، بازآرایی‌های کروموزومی مخصوص (یعنی inv(16)(P13,1922)، t(8:21)(q22,q22)، t(16:6)(p13.1;q22) و t(15:17)(q22,q12)، شامل تعریف AML حتی با بلاست کمتر از ۲۰٪ می‌شود.

فنوتیپ ایمنی و ارتباط آن با طبقه‌بندی WHO

فنوتیپ ایمنی سلول‌های لوسمی انسان را می‌توان به روش فلوسیتومتری چند پارامتری، پس از نشان‌دارکردن سلول‌ها با آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی ضد آنتی‌ژن‌های سطحی سلولی مطالعه کرد. این بررسی می‌تواند برای جدا کردن AML از لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) و تشخیص برخی گونه‌های AML مهم باشد. برای مثال، AML با تمایز جزئی که ویژگی آن ریخت‌شناسی نابالغ، بدون واکنش‌های شیمی سلولی اختصاصی رده می‌باشد با نشان دادن آنتی‌ژن‌های اختصاصی میلوئید با معرف گروه[1] (CD) ۱۳ و یا ۱۱۷ در فلوسیتومتری قابل تشخیص است. به همین منوال، لوسمی مگاکاریوبلاستی حاد را اغلب می‌توان فقط بر پایهٔ بیان آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکت CD41 و/یا CD61 تشخیص داد. با وجودی که فلوسیتومتری مفید بوده و استفادهٔ گسترده دارد و در برخی موارد برای تشخیص AML ضروری است، برای تشخیص زیرگونه‌های مختلف AML در طبقه‌بندی WHO فقط نقش کمکی ایفا می‌کند.

ویژگی‌های بالینی و ارتباط آنها با طبقه‌بندی WHO

طبقه‌بندی WHO ویژگی‌های بالینی را در تقسیم‌بندی AML در نظر می‌گیرد. برای مثال این طبقه‌بندی AML مرتبط با درمان را به عنوان مقوله‌ای جداگانه‌ای که به دنبال درمان (به عنوان مثال، عوامل آلکیله کننده، مهارکننده‌های توپوایزومراز II، پرتوتابی یونیزان) ایجاد می‌شود شناسایی می‌کند. همچنین AML با تغییرات مرتبط با دیسپلازی را براساس سابقه قبلی ابتلا به MDS یا نئوپلاسم میلودیسپلاستیک/ میلوپرولیفراتیو شناسایی می‌کند. این ویژگی‌های بالینی در پیش‌آگهی گونه‌های خاص AML دخیل می‌باشند و لذا مشمول این طبقه‌بندی شده‌اند.

یافته‌های ژنتیکی و ارتباط آنها با طبقه‌بندی WHO

طبقه‌بندی WHO از معیارهای بالینی با مورفولوژیک و سیتوژنیک و/یا مولکولار برای تشخیص زیرگروه‌های AML استفاده می‌کند و پزشک را وادار می‌سازد تا قدم‌های مناسبی را برای تشخیص درست و به تبع آن درمان بردارد. طبقه‌بندی WHO اولین طبقه‌بندی AML است که اطلاعات ژنتیکی (کروموزومی و مولکولی) را لحاظ کرده است. در واقع، AML در ابتدا براساس وجود یا عدم وجود ناهنجاری‌های ژنتیکی راجعهٔ خاص به زیربخش‌هایی تقسیم می‌شود. برای مثال، تشخیص لوسمی پرومیلوستیک حاد (APL) براساس وجود بازآرایی ژنتیکی t(15;17)(q22;q12) یا محصول همجوشی[2] در نتیجه جابه‌جایی PML/RARα، است. خط مشی مشابهی نیز با در نظر گرفتن فاکتور اتصال‌یابنده به هسته[3] (CBF) در لوسمی میلوید حاد اتخاذ شده است که در حال حاضر براساس وجود t(8,21)(q22,q22)، t(16:6)(p13,1q22)، یا inv(6)(p13q22) یا براساس محصولات حاصل از همجوشی فوق که به ترتیب شامل RUNX1-RUNX1T1 و CBFB-MYH11 می‌باشد معین می‌شود.

طبقه‌بندی WHO با شناسایی AML مرتبط با ناهنجاری‌های ژنتیکی راجعه و AML مرتبط با تغییرات میلودیسپلازی، سیتوژنتیک را در طبقه‌بندی AML دخالت داده است (جدول ۱-۱۳۲). AML مرتبط با تغییرات میلودیسپلازی تا اندازه‌ای با ناهنجاری‌های سیتوژنتیک منتخب که با دیسپلازی ارتباط دارد تشخیص داده می‌شود (برای مثال، کاریوتایپ‌های پیچیده و تغییرات نامتعادل و متعادل که کروموزوم‌های ۵، ۷ و ۱۱ را شامل می‌شود). تنها یک ناهنجاری سیتوژنتیک همواره با ویژگی‌های ریخت‌شناسی ویژه‌ای مرتبط بوده است: t(15;17)(q22,q12) با APL. ناهنجاری‌های کروموزومی دیگری که به طور اولیه با یک گروه ریخت‌شناسی/ فنوتیپ ایمنی مرتبط بوده‌اند شامل این موارد می‌باشد: inv(16)(p13q22) با AML که همراه با ائوزینوفیل‌های غیرطبیعی مغز استخوان است؛ t(8,21)(q22,q22) با اجسام میله‌ای[4] باریک، بیان CD19 و ائوزینوفیل‌های طبیعی افزایش‌یافته؛ t(9,11)(p22,q23) و سایر جابه‌جایی با درگیری 11q23 با ویژگی‌های منوسیتیک. ناهنجاری‌های

1- cluster designation
2- fusion products
3- Core binding factor
4- Auer rods

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

کروموزومی راجعه در AML نیز ممکن است با ویژگی‌های بالینی خاصی همراه باشد. ناهنجاری‌هایی که بیشتر در سنین جوانتر دیده می‌شود شامل t(8;21) و t(15;17) و آنهایی که در افراد مسن بیشتر وجود دارد شامل del(5q) و del(7q) می‌باشند. سارکوم‌های میلوئید (پایین را ببینید) با t(8;21) و انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) با t(15;17) مرتبط هستند.

طبقه‌بندی WHO همچنین اختلالات مولکولی را با شناخت ژن‌های همجوشی (fusion genes) که محصولات سیتوژنتیک راجعه هستند یا جهش یافته‌اند و ممکن است در ایجاد لوسمی leukemogenesis دخیل باشند، ترکیب کرده است. برای مثال، جابجایی 15;17 باعث ژن الحاقی PML-RARA می‌شود که نوعی پروتئین کایمریک موسوم به لوسمی پرومیلوسیتی (Pml)/ گیرندهٔ آلفای اسید رتینوتیک (Rarα)، را کد می‌کند که از ترکیب ژن گیرنده آلفای اسید رتینوئیک (RARα) از کروموزوم ۱۷ و ژن لوسمی پرومیلوسیتیک (PML) از کروموزوم ۱۵ به وجود می‌آید. ژن RARα یکی از عوامل نسخه‌برداری متعلق به خانواده گیرنده‌های هورمونی در هسته را کد می‌کند. RARα پس از اتصال به اسیدرتینوئیک می‌تواند بیان تعدادی از ژن‌ها را القا کند. جابجایی 15;17، PML را به صورت سر ـ به ـ دم به RARA متصل می‌کند که این ژن الحاقی تحت کنترل نسخه‌برداری از PML می‌باشد. سه نقطه شکست متفاوت در ژن PML موجب تشکیل پروتئینهای الحاقی مختلف می‌شوند. پروتئین الحاقی Pml-Rarα موجب سرکوب نسخه‌برداری از ژن می‌شود و تمایز سلول‌ها را متوقف می‌کند. دوزهای فارماکولوژیک لیگاند RARα (اسید ترانس‌رتینوئیک یا ترتینوئین) این اثر مهاری را برطرف و تمایز سلول خونساز را به پیش می‌برند (به ادامه نگاه کنید). نمونه‌های مشابه زیر انواع مولکولی این بیماری شامل رده AML با ناهنجاری‌های ژنتیکی راجعه می‌باشد که با الحاق ژن‌های سرطان‌زای RUNX1-RUNX1T1، CBFB-MYH11، MLLT3-MLL و DEK-NUP214 شناخته می‌شوند که به ترتیب از t(8,21) و inv(16) و t(9,11) و t(6,9) (p23,q24) ناشی می‌شوند.

دو نوع مستقل به وسیله وجود جهش‌های ژنی، بیش از ناهنجاری‌های کروموزومی ماکروسکوپی، اخیراً به رده‌بندی AML با ناهنجاری‌های ژنتیکی راجعه اضافه شده است: AML با نوکلئوفسمین جهش‌یافته (فسفوپروتئین هسته‌ای B23، نوماترین numatrin) (NPM1) و *AML* با *CEBPA* جهش‌یافته. AML با جهش‌های تیروزین‌کیناز ۳ مرتبط با fms (FLT3) یک نوع مجزا در نظر گرفته نمی‌شود، اگرچه تعیین وجود این جهش‌ها در بیماران مبتلا به AML که از نظر سیتوژنتیکی (CN-AML) طبیعی هستند توسط WHO پیشنهاد شده است. زیرا نسخه‌برداری پیاپی درونی[1] نسبتاً مکرر از قسمت FLT3-internal پیش‌آگهی غیرمطلوب دارد و بنابراین به بالین بیمار وابسته است. FLT3 یک گیرنده تیروزین‌کیناز را کد می‌کند که در ایجاد رده‌های میلوئید و لنفوئید نقش مهمی دارد. فعال‌سازی جهش‌های FLT3 در ۳۰٪ بالغین مبتلا به AML وجود دارد که مربوط به نسخه‌برداری پیاپی درونی در قسمت مجاور غشا یا جهش‌های فعال‌کننده حلقه کیناز می‌شود (به نام جهش‌های قسمت تیروزین کیناز خوانده می‌شود). فعالیت مداوم پروتئین کدشده به وسیله FLT3، افزایش پیام‌های تکثیر و ضد آپوپتوز را برای سلول پیش‌ساز میلوئید فراهم می‌کند. FLT3-ITD، جهش شایع‌تر FLT3، بیشتر در بیماران مبتلا به AML با سیتوژنتیک طبیعی[2] رخ می‌دهد. اهمیت شناسایی FLT3-ITD در تشخیص نه تنها در تعیین پیش‌آگهی مفید است بلکه ممکن است پاسخ به درمان خاص مانند مهارکننده‌های تیروزین‌کیناز که در مطالعات بالینی آزمایش شده‌اند را پیش‌بینی کند.

عوامل پروگنوستیک

چندین فاکتور در پیش‌بینی پیامد بیماران AML درمان شده با شیمی‌درمانی مشخص شده‌اند و می‌توانند برای تعیین خطر و راهنمایی درمان مورد استفاده قرار گیرند.

یافته‌های کروموزومی در زمان تشخیص در حال حاضر مهم‌ترین فاکتور پروگنوستیک مستقل است. مطالعات مختلف بیماران را به گروه‌های با خطر سیتوژنتیک مطلوب، متوسط و ضعیف براساس حضور اختلالات عددی و یا ساختاری تقسیم‌بندی می‌کنند. بیماران با t(15;17) پروگنوز خیلی خوبی دارند (حدود ۸۵٪ درمان می‌شوند)، آنهایی که t(8;21) و Inv(17) دارند پروگنوز خوبی دارند (حدود ۵۵٪ درمان می‌شوند)، در حالی که بیماران بدون اختلال سیتوژنتیک پی‌آمد خطر متوسط (حدود ۴۰٪ درمان می‌شوند) دارند. بیماران با کاریوتیپ پیچیده t(6;)، Inv(3) یا 7-

1- FLT3-internal tandem duplication (ITD)

2- CN-AML

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

پروگنوز بسیار ضعیفی دارند. زیرگروه سیتوژنتیک دیگر، کاریوتایپ مونوزوم بر پیامد بیماران AML به غیر از موارد t(15;17)، t(8;21) یا Inv(16) یا t(16;16) تأثیر می‌گذارد. زیرگروه کاریوتایپ مونوزوم با حضور حداقل دو مونوزومی اتوزوم (فقدان کروموزوم‌هایی به جز X و Y) یا مونوزومی اتوزوم منفرد با اختلال ساختاری همراه تعریف می‌شود.

در بیمارانی که اختلالات سیتوژنتیک پروگنوستیک را ندارند مانند CN-AML، در پیش‌بینی پی‌آمد از ژن‌های بیان شده غیرطبیعی یا جهش یافته استفاده می‌شود. جهش‌های NPM1 بدون حضور همزمان FLT3-ITD و CEBPA به ویژه اگر در دو آلل مختلف همزمان حضور داشته باشد، پیامد مطلوب را پیش‌بینی می‌کند در حالی که FLT3-ITD پیامد ضعیف را پیش‌بینی می‌کند. اهمیت پروگنوستیک تأییدشده جهش‌های CEBPA و NPM1 و FLT3-ITD که با ارزیابی مولکولی این ژن‌ها در تشخیص به دست آمده، در راهنمای (گایدلاین) NCCN[1] و ELN[2] لحاظ شده است. مارکرهای مشابهی نیز در تعریف گروه ژنتیک سیستم گزارش استانداردسازی ELN قرار گرفته که براساس اختلالات مولکولی و سیتوژنتیکی است و در مقایسه یافته‌های بالینی و پاسخ به درمان بیماران در مطالعات مختلف به کار می‌رود (جدول ۲-۱۳۲). اخیراً اثر پروگنوستیک گروه ژنتیکی تشخیص داده شده با سیستم گزارشدهی ELN شناخته شده است. بنابراین این گروه‌های ژنتیک می‌توانند در تعیین خطر و راهنمای درمان نیز مورد استفاده قرار گیرند.

علاوه بر جهش‌های NPMI و CEBPA و نیز FLT3-TID، دیگر اختلالات مولکولی (جدول ۳-۱۳۲) ممکن است در آینده به‌طور روتین برای تعیین پروگنوز در AML استفاده شوند و در طبقه‌بندی WHO و سیستم گزارشدهی ELN گنجانده شوند. در این ژن‌های جهش‌یافته پروگنوستیک، آنهایی هستند که گیرنده تیروزین کیناز (مثلاً v-kit Hardy-Zuckerman 4 felin sarcoma viral oncogene homolog)، عوامل رونویسی (یعنی RUNXI و تومور ویلمز (WTI)) و تعدیل‌کننده‌های اپی‌ژنتیک (یعنی ASXLI[3]، DNMT3A[4]، ایزوستیرات دهیدروژناز ۱ (NADP+)، ایزوستیرات دهیدروژناز ۲ (NADP+) و دهیدروژناز محلول IDH1، IDH2[5]، KMT2A[6] که به نام MLL نیز خوانده می‌شود و TET2[7] را کد می‌کنند.

با این حال جهش‌های KIT تقریباً منحصراً در AML CBF وجود دارند و روی پیامد انتهایی اثر بدی دارند،

جدول ۲-۱۳۲ گزارش‌دهی استاندارد شده اروپایی برای همراهی داده‌های ژنتیک مولکولار و سیتوژنتیک در AML با داده‌های بالینی

گروه ژنتیک	subset
مطلوب	t(8;21)(q22;q22) RUNXI-RUNXIT1 Inv(16)(p13;1;q22) (t16;16)(p13;1;q22) یا (CBFB-MYH11) NPM1 جهش‌یافته بدون FLT3-ITD (کاریوتایپ نرمال) CEBA جهش‌یافته (کاریوتایپ نرمال)
متوسط I	NPM1 جهش‌یافته FLT3-ITD (کاریوتایپ نرمال) NPM1 نوع وحشی FLT3-ITD (کاریوتایپ نرمال) NPM1 نوع وحشی بدون FLT3-ITD (کاریوتایپ نرمال)
متوسط II	t(9;11)(p22;q23)MLLT3-MLL اختلالات سیتوژنتیک که به عنوان مطلوب یا بد طبقه‌بندی نمی‌شود
بد	Inv(3)q2(q26/2) PRNI-EVII یا t(3;3xq21;q26/2) t(6;9)(p23q34);DEK-NUP214 t(7;11)(7;q23); MLL بازآرایی شده -5 یا del(sq); -7; (غیرطبیعی)17p; (بیشتر یا مساوی ۳ اختلال) کاریوتایپ پیچیده

مارکرهای باقیمانده عمدتاً در CNAML گزارش شده‌اند. این جهش‌های ژنی با پی‌آمد در آنالیزهای چندمتغیره مستقل از دیگر عوامل پروگنوستیک همراه بوده‌اند. با این حال برای برخی از آنها، در بیشتر مطالعات و نه همه مطالعات، اثر پروگنوستیک (مثلاً جهش‌های TET2) یا نوع اثر پروگنوستیک (مطلوب در مقابل نامطلوب) یافته شده است.

یک اثر پروگنوستیک مستقل برای ژن‌های جهش یافته باقی می‌ماند که عمدتاً با اختلالات سیتوژنتیک نامطلوب (مثل TP53) همراه است یا با تواتر کمتر در بیماران AML

1- National Comprehensive Cancer Network
2- Europian leukemiaNet
3- Additional: sex combs like transcriptional regulator1
4- DNMT3A: cytosine-s-methyltransfease 3 apha
5- IDH2: mitochondrial methyltransferase
6- lysine (k)-specific methyltransferase 2A
7- tet methylcytosine dioxy genase 2

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۳-۱۳۲ مارکرهای پروگنوستیک مولکولی در AML

نشانه ژنی	محل ژن	اثر پروگنوستیک
ژن‌های موجود در طبقه‌بندی WHO و سیستم گزارشدهی		
جهش‌های *NPM1*	5q35.1	مطلوب
جهش‌های *CEBPA*	19q13.1	مطلوب
FLT3-ITD	13q12	بد
ژن‌های کدکننده گیرنده تیروزین کیناز		
جهش *KIT*	4q12	بد
FLT3-ITD	13q12	بد
ژن‌های کدکننده عوامل رونویسی		
جهش‌های *RUNX1*	21q22.12	بد
جهش‌های *WT1*	11p13	بد
ژن‌های کدکننده تعدیل‌کننده‌های اپی‌ژنتیک		
جهش‌های *ASXK1*	20q11.21	بد
جهش‌های *DNMT3A*	2p23.3	بد
جهش‌های *IDH(IDH1&2)*	2q34&15q26.1	بد
MLL-PTD	11q23	بد
جهش‌های *TET2*	4q24	بد
ژن‌های تنظیم نشده Deregulated		
بیان بیش‌ازحد *BAALC*	8q22.3	بد
بیان بیش‌ازحد *ERG*	21q22.3	بد
بیان بیش‌ازحد *MNI*	22q12.1	بد
بیان بیش‌ازحد *EVII*	3q26.2	بد
میکروRNAهای تنظیم نشده		
بیان بیش‌ازحد *miR-155*	21q21.3	بد
بیان بیش‌ازحد *miR-3151*	8q22.3	بد
بیان بیش‌ازحد *miR-181a*	1q32.1&9q33.3	بد

یافت می‌شود مانند آنهایی که تعدیل‌کننده‌های اپی‌ژنتیک (مثل EZHZ) فسفاتازها (مثل PTPNII)، فاکتورهای رونویسی شناخته شده (مثل PHF6)، فاکتورهای اتصالی (مثل UZAF1) و پروتئین‌های دخیل در جداسازی کروموزوم و پایداری ژنی (مثل SMCIA) یا نگهداری ساختاری کروموزوم ۳ (SMC3) را کد می‌کنند. در نهایت دیگر ژن‌های جهش یافته، عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های پاسخ به درمان در تمایز درمان‌ها به جای تعیین‌کننده‌های پروگنوز شناخته می‌شوند؛ برای مثال: هومولوگ انکوژن ویروسی RAS نوروبلاستوما (NRAS) و KRAS (هومولوگ انکوژن ویروسی سارکومای موش kirster) پاسخ بهتر به دوز بالای سیتارابین را در CBF AML پیش‌بینی می‌کنند.

علاوه بر جهش‌های ژنی، عدم تنظیم بیان ژن‌های کدکننده و RNAهای غیرکدکننده کوتاه (میکرو RNAها) اطلاعات پروگنوستیک ارائه می‌دهند (جدول ۳-۱۳۲). بیان بیش از حد ژن‌هایی مانند BAALC (Brain and acute leukemia, cytoplasmic)، ERG (avian)، مننژیومای ۱ (MNI) و MDS1 و EVI1 (MECOM)، همچنین EVI1 هم نامیده می‌شود) نشان‌دهنده پیامد بد است به ویژه در CN-AML. به‌طور مشابه بیان تنظیم نشده میکروRNAها، که به‌طور طبیعی در RNAهای غیر کدکننده‌ای رخ می‌دهد که بیان پروتئین‌های دخیل در تمایز خونسازی و مسیرهای بقا را با تجزیه و مهار ترجمه RNA کدکننده هدف تنظیم می‌کنند، با پروگنوز در AML مرتبط بوده است. بیان بیش از حد miR155 و miR3151 پیامد بد در CN-AML دارد در حالی که بیان بیش از حد miR1819 با پیامد مطلوب هم در CN-AML و هم در AML با سیتوژنتیک غیرطبیعی همراه است.

از آنجایی که مارکرهای مولکولی پروگنوستیک در AML منحصربه‌فرد نیستند و اغلب به‌طور همزمان اتفاق می‌افتد (بیشتر از ۸۰٪ بیماران ۲ یا چند جهش ژنی پروگنوستیک دارند)، احتمال اینکه ترکیب مشخصی از مارکرها از یک مارکر تنها اطلاعات بیشتری بدهد، وجود دارد.

تغییرات اپی‌ژنتیک (مانند متیلاسیون DNA) و میکروRNAها در تنظیم نامناسب ژن‌های دخیل در خونسازی دخیل‌اند، در ایجاد لوکمی مشارکت دارند و اغلب با جهش‌های ژنی پروگنوستیک که قبلاً بحث شد همراهی دارند. این تغییرات نه تنها باعث فراهم شدن دیدگاه بیولوژیک نسبت به ایجاد لوکمی شده که اطلاعات پروگنوستیک مستقل نیز ارائه می‌نماید در واقع پیش‌بینی می‌شود که با پیشرفت سریع در تکنولوژی تعیین توالی RNA و DNA، اختلالات اپی‌ژنتیک و ژنتیک بیشتری کشف می‌شوند و در طبقه‌بندی و سیستم‌های گزارشدهی و شناخت خطر پی‌آمد در بیماران AML مشارکت داده می‌شوند.

علاوه بر اختلالات مولکولی و/یا سیتوژنتیک، عوامل متعدد دیگری نیز با پی‌آمد در AML مرتبط است. سن در زمان تشخیص یکی از مهم‌ترین عوامل خطر است. سن بالا

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

با پروگنوز بدتر نه تنها به علت اثر آن در توانایی درمان به افزایش طول عمر ناشی از بیماری‌های همراه موجود است بلکه به این خاطر هم هست که با گذشت هر دهه سنی، بیماران بیشتری مبتلا به بیماری مقاوم می‌شوند. فاصله علامتدار شدن طولانی‌تر از سیتوپنی تا تشخیص یا شرح‌حال اختلالات هماتولوژیک قبلی مانند نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو، اغلب در بیماران مسن‌تر یافت می‌شوند و یک یافته بالینی همراه با بهبود کامل کمتر و زمان بقای کوتاه‌تر است. CR (بهبود کامل) در بیمارانی که کم‌خونی، لکوپنی و یا ترومبوسیتوپنی برای بیشتر از ۳ ماه قبل از تشخیص AML داشتند کمتر از بیمارانی است که بدون این سابقه هستند. پاسخدهی به شیمی‌درمانی با افزایش مدت اختلال قبلی، کاهش می‌یابد. درمان موفقیت‌آمیز AML ایجاد شده پس از درمان با عوامل سیتوتوکسیک برای دیگر بدخیمی‌ها، مشکل است. در نهایت، احتمال می‌رود که AML در افراد مسن به علت حضور یافته‌های بیولوژیک مشخص که باعث افزایش تهاجم بیماری و کاهش احتمال پاسخ به درمان می‌شود، با پیامد بدتر همراه باشد. سلول‌های لوسمیک در افراد مسن به‌طور شایع‌تری پمپ جریان (efflux) مقاومت چندداروییMDR1 را بیان می‌کنند که باعث مقاومت به عوامل مشتق از محصولات طبیعی مانند آنتراسیکلین‌ها می‌شود که به‌طور شایعی در درمان اولیه دخیل است. به علاوه افراد مسن کمتر دارای اختلالات سیتوژنتیک مطلوب (یعنی t(8:21)، Inv(16) و t(16:16)) هستند و بیشتر سیتوژنتیک‌های بد (مثل کاریوتایپ مونوزومی و پیچیده) و یا اختلالات مولکولی (مثل ASXL1، IDH2، RUNX1 و TET2) را به همراه دارند.

فاکتورهای دیگری که مستقلاً با پیامد بد همراهند عبارتند از: وضعیت عملکردی پایین که بر توانایی درمان بر بقا و پاسخ به درمان اثر می‌گذارد و شمارش بالای لکوسیت که در برخی موارد یک عامل پروگنوستیک بد برای کسب بهبودی کامل است. از بیماران مبتلا به لکوسیتوز شدید (۱۰۰,۰۰۰/ML <) خونریزی رودرس سیستم عصبی مرکزی (CNS) و لکوستاز ریوی با پی‌آمد ضعیف در درمان اولیه همراه است. به دست آمدن بهبودی کامل (CR) با پیامد بهتر و بقای طولانی‌تر همراه است. CR پس از بررسی خون و مغز استخوان تعریف می‌شود. باید شمارش نوتروفیل خون بیشتر یا مساوی ۱۰۰۰/ML و شمارش پلاکت مساوی یا بیشتر از ۱۰۰,۰۰۰/ML باشد. غلظت هموگلوبین در تعیین CR در نظر گرفته نمی‌شود. نباید بلاست در گردش داشته باشیم. با این وجود ممکن است بلاست‌های نادری در حین بازسازی مغز استخوان تشخیص داده شوند که باید در مطالعات بعدی ناپدید شده باشند. مغز استخوان باید حاوی بلاست کمتر از ۵٪ باشد و سلول‌های میله‌ای (Auer rod) وجود نداشته باشد. لوکمی خارج مدولاری نبایدوجود داشته باشد. بیمارانی که به CR پس از یک سیکل القا می‌رسند طول مدت CR طولانی‌تری نسبت به بیمارانی دارند که باید چندین سیکل دریافت کنند.

تظاهرات بالینی

علائم بیماران مبتلا به AML اغلب با علائم غیراختصاصی مراجعه می‌کنند که به صورت ناگهانی یا تدریجی آغاز شده‌اند و پیامد کم‌خونی، لکوسیتوز، لکوپنی یا اختلال در کارکرد لکوسیت‌ها و یا ترومبوسیتوپنی هستند. حدود نیمی از بیماران، پیش از تشخیص لوسمی، حداقل به مدت ۳ ماه دارای علائمی بوده‌اند.

نیمی از بیماران، خستگی را به عنوان نخستین علامت ذکر می‌کنند، در حالی که سایرین از خستگی یا ضعف در هنگام تشخیص بیماری شکایت دارند. بی‌اشتهایی و کاهش وزن شایع هستند. تب با یا بدون یک عفونت قابل شناسایی، در حدود ۱۰٪ از بیماران، به عنوان نخستین علامت مشاهده می‌گردد. نشانه‌های خونسازی غیرطبیعی (خونریزی، کبودشدگی آسان) در ۵٪ بیماران مشاهده می‌شود. گاه درد استخوان، بزرگی گره‌های لنفاوی، سرفه غیراختصاصی، سردرد یا تعریق، علامت تظاهر بیماری می‌باشد.

به ندرت ممکن است بیماران با نشانه‌های سارکوم میلوئید تظاهر کنند که یک تودهٔ توموری شامل بلاست‌های میلوئید می‌باشد و در مکان‌های آناتومیک غیر از مغز استخوان ایجاد می‌شوند. مکان‌های درگیر اغلب شامل پوست، غده لنفاوی، دستگاه گوارش، بافت نرم و بیضه‌هاست. این تظاهر نادر اغلب توسط خطاهای کروموزومی (برای مثال مونوزومی ۷، تریزومی ۸، بازآرایی MLL، inv(16)، تریزومی ۴، t(8,21)) شناخته می‌شوند که ممکن است قبل از AML یا همراه با آن رخ دهند.

یافته‌های فیزیکی تب، بزرگی کبد و طحال، بزرگی گره‌های لنفاوی، حساسیت در لمس جناغ و شواهدی از عفونت و خونریزی، اغلب در هنگام تشخیص وجود دارند.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

خونریزی گوارشی شدید، خونریزی داخل ریوی یا خونریزی داخل مغزی، بیش از همه در لوسمی پرومیلوسیتی حاد (APL) دیده می‌شوند. خونریزی ناشی از اختلالات انعقادی ممکن است در AML نوع منوسیتی و همچنین در درجات بالای لکوسیتوز یا ترومبوسیتوپنی در سایر انواع ریخت‌شناسی مشاهده گردد. خونریزی‌های شبکیه در ۱۵٪ بیماران دیده می‌شوند. در زمان تشخیص، ارتشاح بلاست‌های لوسمیک به لثه، پوست، بافت‌های نرم و پرده‌های مننژ، از مشخصات انواع منوسیتیک با ناهنجاری‌های کروموزومی 11q23 محسوب می‌گردد.

یافته‌های خونی کم‌خونی معمولاً در هنگام تشخیص وجود دارد و ممکن است شدید باشد. شدت کم‌خونی بسیار متغیر بوده، به سایر یافته‌های هماتولوژیک، بزرگی طحال یا مدت علایم بستگی ندارد. کم‌خونی معمولاً نورموکرومیک نورموسیتیک می‌باشد. کاهش خونسازی اغلب به کاهش تعداد رتیکولوسیت‌ها منجر می‌گردد و میزان بقاء اریتروسیت‌ها به دلیل تسریع در تخریب کاهش می‌یابد. همچنین خونریزی فعال در بروز کم‌خونی نقش دارد.

متوسط تعداد لکوسیت‌ها در هنگام مراجعه بیماران، ۱۵۰۰۰/μL است؛ در ۴۰-۲۵٪ از بیماران، کمتر از ۵۰۰۰/μL و در ۲۰٪ آنها بیش از ۱۰۰,۰۰۰/μL می‌باشد. کمتر از ۵٪ بیماران، هیچ سلول لوسمیک قابل شناسایی در خون خود ندارند. ریخت‌شناسی سلول‌های بدخیم در زیرگروه‌های مختلف، متفاوت است. در AML، سیتوپلاسم اغلب حاوی گرانول‌های اولیه (غیراختصاصی) است و هسته دارای کروماتین ظریف و شبکه مانند همراه با یک یا چند هستک می‌باشد که مشخصهٔ سلول‌های نابالغ است. گرانول‌های میله‌ای شکل غیرطبیعی، که استوانه‌های اور (Auer) نامیده می‌شوند، همیشه وجود ندارند اما در صورت وجود، تشخیص ردهٔ میلوئید عملاً مسجّل می‌شود (شکل ۱-۱۳۲). عملکرد ضعیف نوتروفیل‌ها با اختلال در فاگوسیتوز و مهاجرت، و اختلالات ریخت‌شناختی نوتروفیل‌ها به صورت قطعه‌بندی غیرطبیعی هسته و گرانول‌دار شدن ناقص آنها مورد توجه قرار می‌گیرد.

تعداد پلاکت‌ها در هنگام تشخیص، در حدود ۷۵٪ از بیماران کمتر از ۱۰۰,۰۰۰/μL و در حدود ۲۵٪ از بیماران کمتر از ۲۵,۰۰۰/μL می‌باشد. در برخی از بیماران می‌توان اختلالات پلاکتی (مورفولوژیک و کارکردی) را مشاهده کرد که شامل اندازه بزرگ و آشکال نامتعارف همراه با گرانولاسیون غیرطبیعی و اختلال در تجمع یا چسبندگی پلاکت‌ها به یکدیگر می‌باشند.

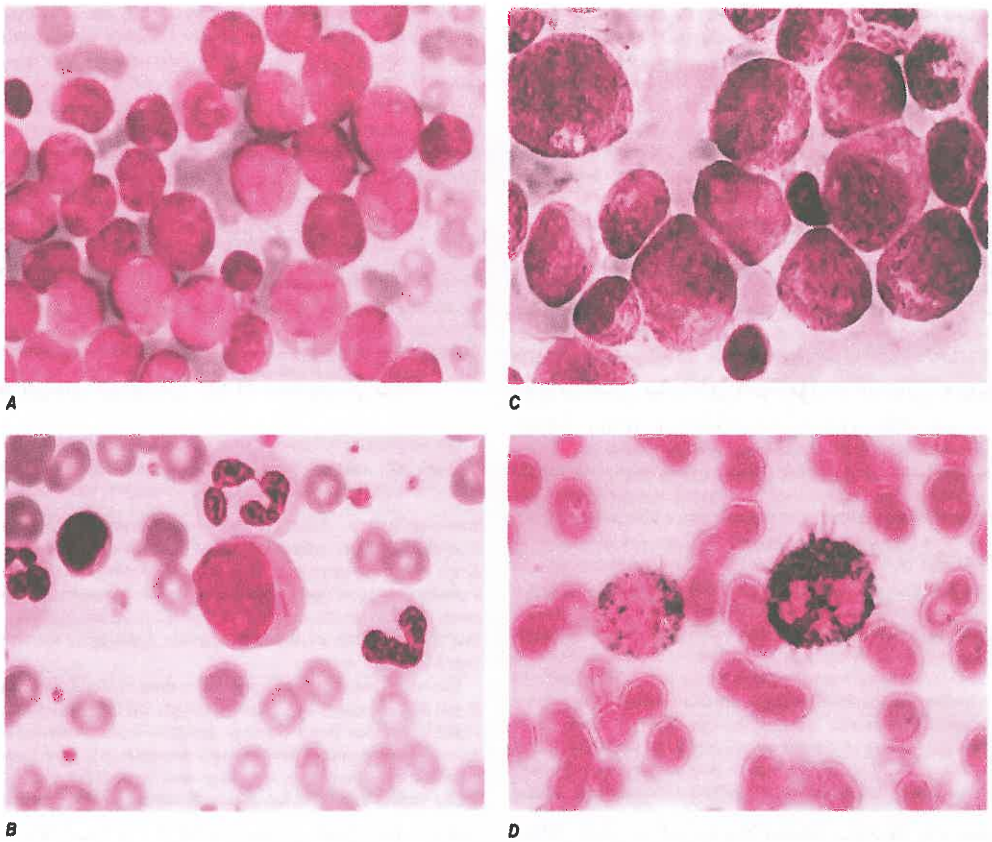
ارزیابی پیش از درمان پس از شک به وجود AML، ارزیابی سریع و آغاز درمان مناسب ضروری است. علاوه بر تعیین نوع لوسمی، مطالعات اولیه باید کارآیی کلی اعضاء مهم، شامل قلب و عروق، ریه‌ها، کبد و کلیه‌ها را ارزیابی نمایند (جدول ۴-۱۳۲). همچنین پیش از آغاز درمان، عوامل مؤثر در تعیین پیش‌آگهی، خواه مؤثر در دستیابی به بهبودی کامل[1] (CR) یا مؤثر در پیش‌بینی مدت CR، باید بررسی شوند، که این عوامل شامل شاخص‌های سیتوژنتیک و مولکولی (ادامه را ببینید) می‌باشد. سلول‌های لوسمیک از تمام بیماران باید تهیه و در یخچال نگهداری شوند[2] تا در آینده با در دسترس قرارگرفتن آزمون‌ها و درمان‌های جدید مورد استفاده قرار گیرند. وجود عفونت در تمام بیماران باید بررسی شود.

اکثر بیماران در هنگام مراجعه به پزشک، به کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی مبتلا هستند. جایگزینی عناصر خونی مناسب (در صورت لزوم) باید فوراً آغاز شود. با توجه به اینکه اختلال کیفی در کارکرد پلاکت‌ها یا وجود یک عفونت می‌تواند احتمال خونریزی را افزایش دهد، با مشاهده شواهدی از خونریزی باید بلافاصله به تزریق پلاکت اقدام نمود، حتی اگر تعداد پلاکت‌ها تنها به طور متوسط کاهش یافته باشد.

در حدود ۵۰٪ از بیماران در هنگام مراجعه به پزشک، دچار افزایش خفیف تا متوسط اسیداوریک سرم می‌باشند. تنها در ۱۰٪ از بیماران، سطح اسید اوریک به شدت افزایش می‌یابد اما رسوب اسید اوریک در کلیه‌ها و نفروپاتی حاصل از آن، یک عارضه خطرناک ولی ناشایع محسوب می‌شود. آغاز شیمی‌درمانی ممکن است هیپراوریسمی را تشدید کند و پزشکان معمولاً بلافاصله پس از تشخیص، مصرف آلوپورینول و تجویز مایعات را آغاز می‌کنند. راسبوریکاز (rasburicase)، که یک اوریک اکسیداز نوترکیب است، برای درمان نفروپاتی اسید اوریک مفید بوده و با یک دوز منفرد می‌تواند در عرض چند ساعت سطح اسید اوریک سرم را به حد عادی بازگرداند. در نهایت، وجود غلظت زیاد

1- complete remission
2- cryopreserved

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۳۲. ریخت‌شناسی سلول‌های AML. A. جمعیت متحدالشکل میلوبلاست‌های نخستین با کروماتین نابالغ، به همراه هستک‌ها در برخی سلول‌ها و گرانول‌های سیتوپلاسمی اولیه. **B.** میلوبلاست لوسمیک حاوی استوانهٔ اور. **C.** سلول‌های لوسمی پرومیلوسیتی با گرانول‌های اولیهٔ سیتوپلاسمی برجسته. **D.** رنگ‌آمیزی پراکسیداز نشان‌دهندهٔ رنگ آبی تیره است که مشخصهٔ پراکسیداز گرانول‌ها در AML می‌باشد.

لیزوزیم، یکی از شاخص‌های تمایز منوسیتیک، ممکن است علت اختلال در عملکرد توبول‌های کلیوی باشد که می‌تواند سایر مشکلات کلیوی را که در حین مراحل اولیه درمان ایجاد می‌شوند، تشدید نماید.

درمان لوسمی میلوئید حاد

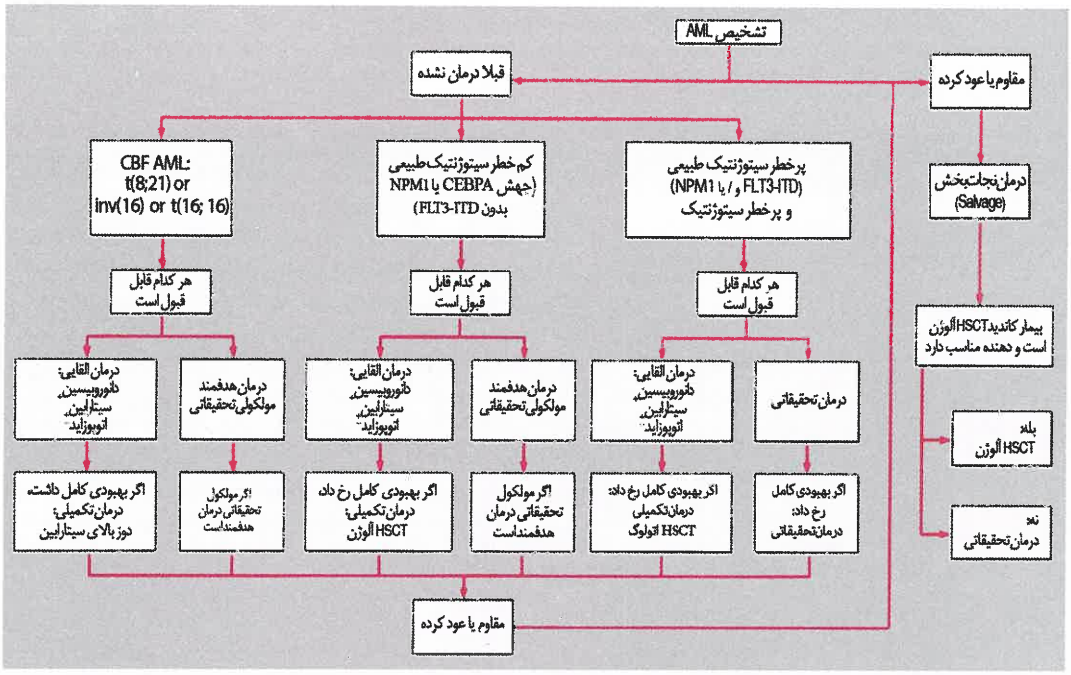
درمان بیماری که اخیراً تشخیص AML در وی ثابت شده است، معمولاً به دو مرحله تقسیم می‌گردد: مرحله القا و درمان پس از بهبودی اولیه بیماری (شکل ۲-۱۳۲). هدف اولیه، القاء هرچه سریع‌تر CR می‌باشد. پس از حصول CR، درمان اضافی برای افزودن طول عمر بیمار و بهبود قطعی، باید انجام شود. نوع درمان القاکنندهٔ اولیه و درمان‌های پس از آن غالباً براساس سن بیمار انتخاب می‌شوند. استفاده از درمان تقویت‌کننده با داروهای شیمی‌درمانی سنّتی مانند سیتارابین و آنتراسیکلین‌ها در بیماران جوان‌تر (کمتر از ۶۰ سال) به نظر می‌رسد میزان درمان قطعی AML را افزایش داده است. در بیماران مسن‌تر، فایده درمان شدید محل بحث است و رویکردهای جدید برای انتخاب بیمارانی که پیش‌بینی می‌شود به درمان جواب دهند و درمان‌های جدید در حال بررسی است.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

جدول ۴-۱۳۲ ارزیابی تشخیصی اولیه و درمان بزرگسالان مبتلا به AML

شرح حال
خستگی فزاینده یا کاهش تحمل ورزش (کم‌خونی)
خونریزی شدید یا خونریزی از محل‌های غیرمعمول (DIC، ترومبوسیتوپنی)
تب یا عفونت عودکننده (نوتروپنی)
سردرد، تغییرات دید، اختلالات عصبی غیرکانونی (لوسمی یا خونریزی CNS)
سیری زودرس (اسپلنومگالی)
سابقه خانوادگی AML (سندرم‌های Bloom, Fanconi یا Kostmann یا آناکسی ـ تلانژکتازی)
سابقه سرطان (مصرف داروهای آلکیله‌کننده، پرتوتابی، مهارکننده‌های توپوایزومراز II)
تماس‌های شغلی (پرتوتابی، بنزن، فرآورده‌های نفتی، رنگ، مصرف دخانیات، آفت‌کش‌ها)
معاینه فیزیکی
وضعیت سلامت کلی (عامل موثر در پیش‌آگهی)
خون‌مردگی و تراوش از محل کاتترهای وریدی (DIC، احتمال لوسمی پرومیلوسیتیک حاد)
تب و تاکیکاردی (نشانه‌های عفونت)
ادم پایی، ارتشاحات شبکیه، اختلال در اعصاب مغزی (لوسمی CNS)
پوسیدگی یا آبسه‌های دندانی
هیپرتروفی لثه (ارتشاح لوسمیک، بیش از همه در لوسمی منوسیتیک)
ارتشاح یا ندولهای جلدی (ارتشاح لوسمی، بیش از همه در لوسمی منوسیتیک)
بزرگی گره‌های لنفاوی، بزرگی کبد و طحال
کمردرد، ضعف اندام تحتانی [سارکوم گرانولوسیتیک نخاعی، عمدتاً در افراد واجد t(8;21)]
بررسی‌های آزمایشگاهی و رادیولوژیک
CBC و شمارش افتراقی دستی سلول‌های خونی
آزمون‌های شیمیایی (الکترولیت‌ها، کراتینین، آنزیم‌های کبدی، BUN، کلسیم، فسفر، LDH، اسیداوریک، بیلی‌روبین، آمیلاز، لیپاز)
آزمون‌های انعقادی (PTT,PT، فیبرینوژن، D-dimer)
سرولوژی‌های ویروسی (HSV-1, CMV، واریسلا زوستر)
نوع و غربالگری RBC
تعیین نوع HLA بیمار، برای پیوند سلول ریشه‌ای خونساز آلوژنیک
آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان (بررسی‌مورفولوژی، سیتوژنتیک، فلوسیتومتری، بررسی‌های مولکولی برای جهش‌های NPM1 و CEBPA و FLT3-ITD)
نگهداری سلول‌های زنده لوسمی در یخچال
عملکرد قلبی (اکوکاردیوگرافی یا اسکن قلبی MUGA)
رادیوگرافی قفسه‌سینه (خلفی ـ قدامی و لترال)
تعبیه مسیر دسترسی به ورید مرکزی
اقدامات برای بیماران خاص
ارزیابی دندانی (برای افرادی با بهداشت پایین دهان و دندان)
پونکسیون نخاعی (برای افراد دارای علایم درگیری CNS)
MRI غربالگری نخاعی (برای بیماران مبتلا به کمردرد، ضعف اندام تحتانی، گرگز)
ارجاع بیمار و خانواده او برای مشاوره روانی
مشاوره برای تمام بیماران
آگاهی دادن به بیمار در مورد بیماری وی، حمایت مالی و ارتباط با گروه‌های حمایتی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۲-۱۳۲. چارت درمانی AML تازه تشخیص داده شده. برای تمام اشکال AML به جز APL، درمان استاندارد عبارت است از رژیم برپایه ۷ روز انفوزیون مداوم سیتارابین ($100-200 mg/m^2$ در روز) و دورهٔ سه روزهٔ دانوروبیسین ($60-90 mg/m^2$ در روز) با یا بدون داروهای اضافه. ایداروبیسین ($12-13 mg/m^2$ در روز) می‌تواند به جای دانوروبیسین استفاده شود (نشان داده نشده). بیمارانی که به CR کامل می‌رسند تحت درمان تکمیلی بعد از بهبودی قرار می‌گیرند که عبارت است از: دوره‌های متوالی سیتارابین با دوز بالا، HSCT اتولوگ، HSCT آلوژن یا درمان‌های جدید که براساس پیش‌بینی خطر عود آنها (درمان برپایه تعیین خطر) می‌باشد. بیماران مبتلا به APL (به متن مراجعه شود) معمولاً رژیم برپایه ترتینوئین و آرسنیک تری‌اکسید با یا بدون شیمی‌درمانی بر پایه آنتراسیکلین می‌گیرند و رژیم نگهدارنده احتمالاً ترتینوئین دریافت می‌کنند.

ITD= Internal Tandem Duplication, CBF= Core Binding Factor

شیمی‌درمانی القاکننده[1]

پرمصرف‌ترین رژیم‌های القاکننده CR (برای همهٔ بیماران به استثناء APL) شامل شیمی‌درمانی ترکیبی با سیتارابین[2] و یک آنتراسیکلین[3] (مانند دانوروبیسین، ایداروبیسین، میتوزانترون) می‌باشند. سیتارابین نوعی آنتی‌متابولیت اختصاصی برای مرحله S چرخه سلولی است که پس از فسفردار شدن درون سلولی و تبدیل به یک تری‌فسفات فعال، ساخت DNA را مختل می‌کند. آنتراسیکلین‌ها در ساختمان DNA جای می‌گیرند. به نظر می‌رسد نقش اصلی آنها مهار توپوایزومراز II است که به شکستن DNA می‌انجامد.

در بیماران جوان‌تر (کمتر از ۶۰ سال)، سیتارابین به صورت دوز استاندارد ($100-200 mg/m^2$) با انفوزیون مداوم وریدی برای ۷ روز یا دوز بالاتر ($2 g/m^2$) هر ۱۲ ساعت برای ۶ روز داخل وریدی تجویز می‌شود. با سیتارابین با دوز استاندارد درمان آنتراسیکلین عموماً شامل دانوروبیسین ($60-90 mg/m^2$) یا ایداروبیسین ($12 mg/m^2$) به صورت وریدی در روزهای ۱، ۲ و ۳ (رژیم ۳ و ۷) می‌باشد. زمانی که $60 mg/m^2$ دانوروبیسین استفاده شود، دیگر داروها می‌توانند اضافه شوند (مانند کلادریبین).

رژیم‌های برپایه دوز بالای سیتارابین میزان CR بالاتری را القا می‌کنند. زمانی که دوز بالاتر داده شود، سطوح بالاتر داخل سلولی سیتارابین حاصل می‌شود

1- induction chemotherapy
2- cytarabine
3- anthracycline

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بنابراین آنزیم‌های فعال‌کننده سیتارابین اشباع می‌شوند و سطوح تری‌فسفات ـ آرابینو فورانیل سیتوزین 1-β-D، متابولیت فعال ملحق به DNA، افزایش می‌یابد. بنابراین دوزهای بالاتر سیتارابین ممکن است مهار سنتز DNA را افزایش داده و بنابراین باعث مقاومت به سیتارابین با دوز استاندارد را در پی داشته باشند. با سیتارابین با دوز بالا، دانوروبیسین ۶۰ mg/m² یا ایداروبیسین ۱۲ mg/m² عموماً استفاده می‌شود.

مسمومیت هماتولوژیک با دوز بالای سیتارابین بیشتر از آن چیزی است که با رژیم‌های ۳ و ۷ همراه است. همچنین مسمومیت با دوز بالای سیتارابین شامل مسمومیت ریوی و مسمومیت شدید و گهگاه غیرقابل برگشت مخچه‌ای می‌شود. تمام بیماران درمان شده با دوز بالای سیتارابین باید برای مسمومیت مخچه به دقت پایش شوند. تست کامل مخچه‌ای باید قبل از هر دوز انجام شود و سیتارابین با دوز بالای بعدی باید در صورت ایجاد شواهد مسمومیت مخچه، قطع شود. این مسمومیت به‌طور شایع‌تری در بیماران با اختلال عملکرد کلیه و کسانی که سن بالاتر از ۶۰ سال دارند، رخ می‌دهد. سمیت زیادی که در سیتارابین با دوز بالا دیده می‌شود استفاده از این درمان را در بیماران مسن‌تر مبتلا به AML محدود کرده است.

ورود داروهای جدید و هدف قرار دهنده مولکولی به این رژیم‌ها در حال حاضر تحت بررسی است. برای بیماران با TLT3-ITD AML، مطالعات با مهارکننده تیروزین کیناز در حال انجام است. بیماران با CBF AML ممکن است از ترکیب gemtuzumab ozogamicin، یک آنتی‌بادی مونوکلونال CD33 که به عامل سیتوتوکسیک calicheamicin متصل می‌شود، با القا و شیمی‌درمانی تکمیلی، سود ببرند. این دارو که ابتدا برای بیماران مسن‌تر و بیماری عودکرده تأیید شده بود به علت درخواست FDA از فروش در ایالات متحده به علت نگرانی از مسمومیت محصولات آن شامل سرکوب میلویید، سمیت ناشی از انفوزیون و بیماری انسداد وریدی و سوددهی بالینی دوزهای بالاتر که در ابتدا توصیه می‌شود، جمع‌آوری شد. با این حال، نتایج اخیر از معرفی مجدد این دارو در درمان AML حمایت می‌کند.

در بیماران مسن‌تر (سن بالاتر یا مساوی ۶۰ سال)، پیآمد، عموماً ضعیف است که احتمالاً به علت میزان مرگ‌ومیر بالاتر مرتبط با درمان القایی و تواتر بیماری مقاوم به ویژه در بیماران با بیماری خونی قبلی (MDS یا سندرم میلوپرولیفراتیو) یا کسانی که برای بدخیمی دیگری شیمی‌درمانی شده‌اند یا دارای اختلالات ژنتیک و سیتوژنتیک هستند که روی پی‌آمد بالینی اثر سوء دارد. به‌طور جایگزین، بیماران مسن می‌توانند با رژیم ۳ و ۷ با دوز استاندارد سیتارابین و ایداروبیسین (۱۲ mg/m²)، دانوروبیسین (۴۵-۹۰ mg/m²) یا میتوزانترون (۱۲ mg/m²) نیز درمان شوند. در بیماران با سن بالای ۶۵ سال، دوزهای بالاتر دانوروبیسین (۹۰ mg/m²) به علت افزایش سمیت سودی نداشته و توصیه نمی‌شود. ترکیب gemtuzumab ozogamicin با شیمی‌درمانی خطر عود بیماران ۷۰-۵۰ ساله با AML درمان نشده قبلی را کاهش می‌دهد. در نهایت بیماران مسن‌تر ممکن است برای درمان تک‌دارویی با کلوفارابین یا داروهای hypomethylating (شامل ۵- آزاسیتیدین یا دسیتابین) در نظر گرفته شوند. درمان اخیر اغلب برای بیمارانی استفاده می‌شود که برای درمان‌های شدیدتر مناسب نیستند.

پس از یک دوره رژیم القایی شیمی‌درمانی ۳ و ۷، اگر پایداری لوسمی ثابت شد، بیمار معمولاً با همان داروها (سیتارابین و آنتراسیکلین) مجدداً برای ۲ و ۵ روز درمان می‌شود. با این حال، توصیه ما در نظر گرفتن تغییر درمان در این موارد است.

درمان بعد از بهبود (postremission)

القای یک CR مدت‌دار برای بقای طولانی‌مدت عاری از بیماری در AML حیاتی است. با این حال، بدون درمان بیشتر، تمام بیماران دچار عود می‌شوند. بنابراین، درمان بعد از بهبود برای ریشه‌کن کردن سلول‌های لوسمیک باقیمانده جهت جلوگیری از عود و افزایش بقا در نظر گرفته می‌شود. نوع درمان بعد از بهبود در AML اغلب برپایه سن و خطر مولکولی و سیتوژنتیک است.

در بیماران جوان‌تر، اغلب مطالعات شامل شیمی‌درمانی شدید (intensive) و پیوند سلول‌های ریشه‌ای خونساز اتولوگ یا آلوژن (HSCT) است. در موارد بعد از بهبودی، سیتارابین با دوز بالا برای ۳ تا ۴ سیکل، از دوز استاندارد مؤثرتر است. سرطان و لوسمی

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

گروه B (CALGB[1])، برای مثال، به مقایسه مدت CR در بیماران بعد از بهبود با سیتارابین با ۴ سیکل با دوز بالا (۳mg/m²، هر ۱۲ ساعت در روزهای ۱، ۳ و ۵)، متوسط (۴۰۰mg/m² به صورت انفوزیون مداوم تا ۵ روز) یا استاندارد (۱۰۰mg/m² برای ۵ روز به صورت انفوزیون مداوم) پرداخت. یک اثر وابسته به دوز برای سیتارابین در بیماران با AML که کمتر یا مساوی ۶۰ سال سن داشتند تثبیت شد. سیتارابین با دوز بالا به صورت بارزی CR را طولانی کرد و نسبت درمان (cure) در بیماران با سیتوژنتیک‌های نرمال و t(8;21) و Inv(16) (مطلوب) را افزایش داد اما اثر زیادی روی بیماران با کاریوتایپ غیرطبیعی دیگر نداشت. همانگونه که بحث شد سیتارابین با دوز بالا سمیت را در بیماران مسن‌تر افزایش داد. بنابراین در این گروه سنی، برای بیماران بدون CBFAML، رژیم‌های درمانی خفیف‌تر بررسی شد. با این حال، از آنجایی که پیامد بیماران مسن‌تر، ضعیف است HSCT آلوژنیک، در صورت امکان، باید قویاً درنظر گرفته شود. همچنین درمان بعد از بهبودی یک زمینه برای معرفی داروهای جدید است (جدول ۵-۱۳۲).

HSCT اتولوگ که قبل از آن ۱ تا ۲ سیکل سیتارابین با دوز بالا استفاده شده، نیز یک گزینه برای درمان شدید[2] است. HSCT اتولوگ عموماً در بیماران AML د ر زمینه یک مطالعه بالینی یا زمانی که شیمی‌درمانی شدید مکرر، خطر بالاتری را نسبت به HSCT اتولوگ نشان می‌دهد (مثل بیماران با آلوایمونیزاسیون پلاکتی شدید) یا زمانی که دیگر عوامل شامل سن بیمار، بیماری‌های همراه و باروری در نظر گرفته می‌شود، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

HSCT آلوژنیک در بیماران با سن کمتر از ۷۵-۷۰ سال با یک دهنده سازگار از نظر HLA که دارای سیتوژنتیک پرخطر هستند استفاده می‌شود. بیماران پرخطر منتخب همچنین برای پیوندهای دهنده جایگزین (مانند غیرخویشاوند ناجور، خویشاوند با هاپلوتیپ یکسان و دهنده‌های طناب نخاعی غیر خویشاوند) در نظر گرفته می‌شوند. در بیماران با مشخصه مولکولی پرخطر و CN-AML مانند FLT3-ITD، HSCT آلوژنیک در زمینه مطالعات بالینی به بهترین شکل به کار می‌رود زیرا اثر درمان تهاجمی روی پیامد نامشخص است. در بیماران مسن‌تر HSCT آلوژنیک با شدت کمتر تحت بررسی است.

مطالعات مقایسه‌کننده شیمی‌درمانی شدید و HSCT اتولوگ و آلوژنیک، بهتر شدن دوره بهبودی را با HSCT آلوژنیک در مقایسه با HSCT اتولوگ یا شیمی‌درمانی به تنهایی نشان داده است. با این حال، بقای کلی تفاوتی ندارد؛ کنترل بهتر بیماری با HSCT آلوژنیک با افزایش سمیت کشنده کم‌رنگ می‌شود. در واقع عود به دنبال HSCT آلوژنیک تنها در درصد کمی از بیماران اتفاق می‌افتد اما سمیت مرتبط با درمان نسبتاً بالاست: عوارض شامل بیماری انسداد وریدی (VOD)، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) و عفونت‌ها می‌شود. HSCT اتولوگ می‌تواند در بیماران جوان و مسن تجویز شود و از رژیم‌های آماده‌سازی یکسان استفاده کند. بیماران در ادامه، سلول‌های ریشه‌ای خود را که در زمان بهبودی جمع‌آوری شده بود، دریافت می‌کنند. سمیت با HSCT اتولوگ نسبتاً کم است (۵٪ میزان مرگ‌ومیر) اما میزان عود نسبت به HSCT آلوژنیک به علت نبود اثر میزبان بر لوسمی (GVL[3]) که در HSCT آلوژنیک دیده می‌شود و احتمالاً به آلودگی سلول‌های ریشه‌ای اتولوگ با سلول‌های باقیمانده توموری، بالاتر است.

ممکن است نهایتاً فاکتورهای پروگنوستیک به انتخاب درمان بعد از بهبودی مناسب در بیماران در اولین CR کمک کند. رویکرد ما شامل HSCT آلوژنیک در اولین CR در بیماران بدون ژنوتیپ یا سیتوژنیک مطلوب (مثلاً بیمارانی که جهش‌های دو آلله CEBPA یا جهش‌های NPM1 بدون FLT3-ITD دارند) و/یا با دیگر عوامل خطر بد (مانند بیماری خونی قبلی یا ناتوانی در کسب بهبودی با القای منفرد) می‌شود. اگر یک دهنده مناسب HLA وجود ندارد، رویکردهای درمانی تحقیقاتی در نظر گرفته می‌شوند. در واقع، درمان پس از بهبودی همچنین یک زمینه برای معرفی داروهای جدید است (جدول ۵-۱۳۲). از آنجایی که FLT3-ITD می‌تواند با مهارکننده‌های جدید مورد هدف قرار گیرد، بیماران با این اختلال مولکولی باید برای مطالعات بالینی با این داروها در صورت امکان در نظر گرفته شود.

بیماران با CBF AML مطلوب (یعنی t(8;21)، inv(16) یا t(16;16)) با دوزهای تکراری سیتارابین با دوز

1- Cancer and Leukemia Group B

(نام یک گروه پژوهشی است که در این زمینه کار کرده‌اند)

2- consolidation

3- Graft-versus-leukemia

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۵-۱۳۲ داروهای منتخب تحت مطالعه جهت درمان AML

کلاس دارویی	مثال‌های داروها در هر کلاس
مهارکننده‌های پروتئین‌های جهش‌یافته	
مهارکننده‌های تیروزین کیناز	Dasatinib, midostaurin, quizartinib, sorafenib
مهارکننده جهش 1DH2	AG-221
ترکیباتی که اپی‌ژنتیک را هدف قرار می‌دهند	
عوامل برداشت‌کننده متیل	آراسینیدین خوراکی،(دی‌نوکلئوتید دسیتابین) SLLO
مهارکننده‌های داستیلاز هیستون	SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid)
مهارکننده‌های تکثیر سلولی	
مهارکننده‌های آمینوپپتید	tosedostat
آنتاگونیست‌های HSP-90	مشتقات آن با DMAG، 17Allylarningel danamycin (17AAG)
مهارکننده‌های آنزیم فعال‌کننده Nedd 80 (NAE)	MLN4924
ترکیبات سیتوتوکسیک	
آنالوگ‌های نوکلئوزید	troxacitabine, elacytarabin, sapacitabine,کلوفارابین (clofarabine)
ترکیبات دارای مکانیسم با واسطه ایمنی	
آنتی‌بادی‌ها	CSL 362 (anti CD123), anti CD33 (SGN33), anti KIR
تعدیل‌کننده ایمنی	دی‌هیدروکلرید هیستامین، اینترلوکین ۲، lenalidomide

بالا درمان می‌شوند که میزان بالایی از درمان (cure) را بدون عوارض پیوند ارائه می‌دهد. از میان بیماران AML با t(8;21)، inv(16) آنهایی که جهش‌های KIT دارند، کسانی که پروگنوز بدتر داشتند، ممکن است برای مطالعات تحقیقاتی جدید شامل مهارکننده‌های تیروزین کیناز در نظر گرفته شوند. ورود gemtuzumab ozogamicin در القا و درمان بر پایه شیمی‌درمانی، در این زیرگروه از بیماران مفید بوده است.

در بیماران با CR مورفولوژیک، فنوتیپ ایمنی برای تشخیص جمعیت‌های دقیقه‌ای (minute population) از بلاست‌ها یا ارزیابی‌های مولکولی حساس (مانند RTPCR) برای تشخیص اختلالات مولکولی همراه با AML (مانند جهش NPM1، CBFAML، RUNX1/RUNX1T1 و رونوشت CBFB/MYH11، رونوشت PML/RARA) و سیتوژنتیک متافاز با حساسیت کمتر یا سیتوژنتیک بین فازی (interphase) با هیبریدسازی فلورسانت درجا (FISH) در تشخیص اختلالات سیتوژنتیک همراه با AML، می‌توانند برای ارزیابی اینکه آیا کمترین بیماری باقیمانده معنادار از نظر بالینی (MRD[1]) در نقاط زمانی متوالی و یا پس از درمان وجود دارد یا خیر انجام شوند. تشخیص MRD ممکن است یک تمایزدهنده قابل اعتماد بین بیمارانی که می‌خواهند در CR باقی بمانند و آنهایی که عود بیماری را تجربه می‌کنند و بنابراین قبل از عود بالینی به مداخله درمانی زودرس نیاز دارند باشد. با اینکه ارزیابی MRD در مغز استخوان و یا خون در حین CR به صورت معمول در بالین برای پیش‌بینی بالینی و درمان نجات‌بخش بیماران APL انجام می‌شود، برای دیگر زیرگروه‌های مولکولی و سیتوژنتیک AML، این روند در حیطه تحقیقات می‌باشد.

درمان حمایتی

درمان‌های حمایتی، برای حفاظت از بیمار در طی چند هفته که دچار گرانولوسیتوپنی و ترومبوسیتوپنی می‌باشد، در تضمین موفقیت درمان AML از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. بیماران مبتلا به AML باید در مراکزی درمان شوند که از تجربه کافی برای ارائه حمایت‌های لازم برخوردارند. در حداقل زمان ممکن پس از تثبیت وضعیت

1- MRD= minimal residual disease

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بیماران مبتلا به AML، باید کاتترهای چندمجرایی دهلیز راست قرار داده شوند. از آنها باید برای تجویز داروهای داخل وریدی و فرآورده‌های خونی و همچنین تهیه نمونه‌های خون بهره گرفت.

دسترسی کافی و سریع به فرآورده‌های خونی، نقش مهمی در درمان AML دارد. تزریق پلاکت‌ها برای حفظ تعداد آنها در حد مساوی یا بیشتر از ۱۰,۰۰۰ در میکرولیتر ضروری می‌باشد. تعداد پلاکت‌ها باید در بیماران تب‌دار و در طی دوره‌های خونریزی فعال یا DIC از این حد هم بالاتر نگاه داشته شود. اگر تعداد پلاکت‌ها پس از تزریق فرآورده به حد کافی افزایش نیابد، ممکن است تزریق پلاکت از یک اهداکننده دارای HLA سازگار مفید واقع گردد. برای حفظ هموگلوبین در سطح بالاتر از ۸g/dL (۸۰g/L) در غیاب خونریزی فعال، DIC یا نارسایی احتقانی قلب باید از تزریق گویچه‌های قرمز خون بهره گرفت. باید از فرآورده‌های خونی عاری از لکوسیت (به روش پالایش[1]) استفاده نمود تا از بروز آلوایمونیزاسیون و واکنش‌های تب‌دار اجتناب شود. همچنین فرآورده‌های خونی باید تحت پرتوتابی قرار گیرند تا از بیماری واکنش پیوند علیه میزبان (GVHD) پیشگیری شود. در بیماران CMV ـ منفی که نامزد بالقوه برای SCT آلوژنیک هستند، باید از فرآورده‌های خونی CMV ـ منفی استفاده شود. اگر فرآورده‌های CMV ـ منفی در دسترس نباشند، برای این بیماران می‌توان از فرآورده‌های عاری از لکوسیت استفاده کرد.

نوتروپنی (نوتروفیل کمتر از ۵۰۰/ML یا کمتر از ۱۰۰۰/ML با پیش‌بینی کاهش به کمتر از ۵۰۰/ML طی ۴۸ ساعت) می‌تواند بخشی از تظاهر اولیه و/یا عارضه درمان با شیمی‌درمانی در بیماران AML باشد. عوارض عفونی، علت اصلی بروز عوارض و مرگ در طی شیمی‌درمانی القایی و پس از فروکش‌کردن بیماری در بیماران مبتلا به AML هستند. پیشگیری با داروهای ضد باکتری (کینولون‌ها) و داروهای ضد قارچ (پساکونازول) در فقدان تب به نظر می‌رسد که مفید باشد. در بیمارانی که سرم آنها حاوی آنتی‌بادی ویروس هرپس سیمپلکس یا واریسلا زوستر باشد بایستی پروفیلاکسی ضد ویروسی شروع شود (مانند آسیکلووویر، والاسیکلووویر).

تب در اکثر بیماران مبتلا به AML ایجاد می‌شود اما عفونت را تنها در ۵۰٪ بیماران تب‌دار می‌توان اثبات کرد.

آغاز سریع درمان تجربی با آنتی‌بیوتیکهای وسیع‌الطیف ضدباکتری و ضدقارچ توانسته است تعداد بیمارانی را که به واسطه عوارض عفونی فوت می‌کنند، به شدت کاهش دهد **(فصل ۱۰۴)**. در هر بیمار نوتروپنیک پس از ارزیابی بالینی شامل معاینه فیزیکی دقیق، مشاهده محل خروج کاتترها، معاینه اطراف رکتوم و همچنین تهیه کشتها و انجام رادیوگرافی‌ها با هدف تشخیص منبع تب، باید یک رژیم آنتی‌بیوتیکی با پوشش کافی برای درمان ارگانیسم‌های گرم منفی تجویز گردد. رژیم‌های آنتی‌بیوتیکی اختصاصی باید براساس حساسیت آنتی‌بیوتیکی مبتنی بر مطالعات مرکزی تعیین گردد که بیمار در آن بستری است. رژیم‌های قابل قبول برای درمان آنتی‌بیوتیک تجربی عبارتند از درمان تک‌دارویی با ایمی‌پنم ـ سیلاستین، مروپنم، پیپراسیلین ـ تازوباکتام یا یک سفالوسپورین وسیع‌الطیف ضد سودوموناس (سفپیم یا سفتازیدیم) می‌باشد. یک آمینوگلیکوزید در ترکیب با پنی‌سیلین ضد سودوموناس (برای مثال، پیپراسیلین) یا یک آمینوگلیکوزید در ترکیب با سفالوسپورین ضد سودوموناس وسیع‌الطیف باید در موارد مقاوم یا عارضه‌دار مدنظر قرار گیرد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی تا حد امکان بایستی از آمینوگلیکوزیدها اجتناب شود. در این موارد باید درمان تجربی با وانکومایسین اضافه شود: بیماران مبتلا به کاهش نوتروفیل‌ها با عفونت‌های مرتبط با کاتتر، کشت‌های خون مثبت از نظر باکتری‌های گرم مثبت قبل از تشخیص نهایی و تعیین حساسیت آنها، افت فشارخون یا شوک یا کلونیزاسیون شناخته شده با استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین یا پنوموکوک مقاوم به سفالوسپورین/پنی‌سیلین. در موارد خاص که کاهش حساسیت به وانکومایسین، ارگانیسم‌های مقاوم به وانکومایسین یا سمیت با وانکومایسین اثبات شده باشد، آنتی‌بیوتیک‌های دیگر مانند لینزولید، داپتومایسین و کینوپرستین/ دالفوپریستین باید مدنظر قرار گیرد.

اگر ۷-۴ روز پس از شروع درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی تب تداوم داشته باشد بایستی کاسپوفونگین[2] (یا اکینوکاندین[3] مشابه)، وریکونازول یا آمفوتریسین B لیپوزومال برای درمان ضد قارچی در نظر گرفته شود. آمفوتریسین B از مدت‌ها برای درمان ضدقارچی استفاده

1- filteration
2- caspofungin
3- echinocandin

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شده است. با وجودی که فرمول‌های لیپوزومی سمیت این دارو را بهبود بخشیده‌اند، استفاده از آن به وضعیت‌هایی با خطر بالای عفونت‌های قارچی محدود است. کاسپوفونین برای درمان ضدقارچی تجربی تأیید شده است. وریکونازول نیز در اثربخشی معادل آمفوتریسین B است اما سمیت کمتری دارد. آنتی‌بیوتیک‌های ضد باکتری و ضد قارچی باید تا زمانی که بیمار نوتروپنی نداشته باشد بدون در نظر گرفتن اینکه آیا منبع خاصی برای تب یافته شده یا نه ادامه یابند.

عوامل رشد خون‌ساز نوترکیب، در تحقیقات بالینی در AML به کار رفته‌اند. هدف از این تحقیقات، کاهش موارد عفونت پس از شیمی‌درمانی بوده است. هر دو عامل محرک کلنی گرانولوسیت (G-CSF) و عامل محرک کلنی گرانولوسیت ـ ماکروفاژ (GM-CSF)، میانگین مدت زمان بازگشت تعداد نوتروفیل‌ها به حد طبیعی را کاهش می‌دهند. با این حال، این تسریع در افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در تمام موارد، به معنای کاهش شدید آمار عفونت و کوتاه‌تر شدن مدت بستری نبوده است. در اکثر مطالعات تصادفی‌شده، چه G-CSF و چه GM-CSF، نتوانسته‌اند میزان CR، بقاء عاری از بیماری یا بقاء کلی را افزایش دهند. با اینکه گیرنده‌های G-CSF و GM-CSF روی بلاست‌های AML وجود دارند ولی کارآیی درمان با این عوامل نه افزایش و نه کاهش می‌یابد. استفاده از عوامل رشد به عنوان درمان حمایتی، در بیماران AML مورد اتفاق نظر نیست. مؤلفان پیشنهاد می‌کنند که از این ترکیبات در بیماران مسن، با روند پیچیده، افراد تحت درمان با رژیم‌های پس از بهبود فشرده، بیماران مبتلا به عفونت‌های کنترل‌نشده یا افراد شرکت‌کننده در تحقیقات بالینی استفاده شود.

درمان AML مقاوم یا عود کرده

با رژیم ۳ و ۷، ۷۵-۶۵ درصد بیماران جوان‌تر و ۶۰-۵۰ درصد بیماران مسن‌تر مبتلا به AML اولیه به بهبودی کامل می‌رسند. دوسوم پس از یک دوره درمان به CR دست می‌یابند و یک‌سوم به دو دوره نیاز دارند. از بیمارانی که به CR نمی‌رسند، حدود ۵۰ درصد یک لوسمی مقاوم به دارو دارند و ۵۰ درصد به علت عوارض کشنده آپلازی مغز استخوان یا بهبود مختل سلول‌های ریشه‌ای نرمال به CR دست پیدا نمی‌کنند. بیماران مبتلا به بیماری مقاوم پس از القا باید قبل از دریافت HSCT آلوژنیک برای درمان کامل مدنظر قرار گیرند که این درمان معمولاً در بیمارانی که به وضعیت عاری از بیماری رسیده‌اند تجویز می‌شود. از آنجایی که این بیماران معمولاً حتی اگر به CR دوم هم برسند با شیمی‌درمانی نجات‌بخش (salvage) درمان کامل (cure) نمی‌شوند HSCT قدم بعدی درمانی لازم خواهد بود.

در بیمارانی که پس از رسیدن به CR دچار عود می‌شوند، طول CR اولیه یک عامل پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان شیمی‌درمانی نجات‌بخش خواهد بود به بیماران با CR نخست طولانی‌تر (بیشتر از ۱۲ ماه) عموماً با بیماری حساس به دارو دچار عود می‌شوند و شانس بیشتری از دستیابی به CR، حتی با همان داروهای شیمی‌درمانی که در القای بهبودی اول به کار رفته هستند. CR اولیه با یک یا دو دوره شیمی‌درمانی حاصل می‌شود و نوع درمان بعد از بهبودی نیز دستیابی به CR دوم را پیشگویی می‌کند. همانند بیماران با بیماری مقاوم به بیماران با بیماری عود کرده به ندرت با شیمی‌درمانی نجات‌بخش درمان (cure) می‌شوند. بنابراین بیمارانی که به CR دوم می‌رسند و مناسب HSCT آلوژنیک هستند باید پیوند شوند.

از آنجایی که حصول به CR دوم با درمان‌های نجات‌بخش معمول نسبتاً ناشایع است به ویژه در بیمارانی که به صورت بعد از CR اولیه (در کمتر از ۱۲ ماه) دچار عود می‌شوند، این بیماران و آنهایی که دهنده HLA سازگار ندارند یا کسانی که کاندید HSCT آلوژنیک نیستند باید برای رویکردهای جدید در مطالعات بالینی مدنظر قرار گیرند (جدول ۵-۱۳۲). کشف جهش‌های جدید ژنی و مکانیسم‌های ایجاد لوسمی که ممکن است هدف‌های درمانی قابل انجام را نشان دهند، باعث تسریع ایجاد داروهای جدید شده است. علاوه بر مهارکننده‌های کیناز برای FLT3 و AML، جهش KIT، دیگر ترکیبات دخیل در فعالیت مختلفی پروتئین‌های جهش یافته (مانند مهارکننده‌های IDH2)، یا مکانیسم‌های بیولوژیک اپی‌ژنتیک‌های با تنظیم نادرست (مثل داستیلاز هیستون، مهارکننده‌های متیل ترانسفراز)، تکثیر سلولی (مانند مهارکننده‌های فامسیل ترانسفراز (famesyl)، سنتز پروتئین (مانند مهارکننده آمینوپپتید) و folding (مانند مهارکننده‌های پروتئین شوک‌درمانی) و ubiquitination یا

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

مکانیسم‌های سیتوتوکسیک جدید (مانند کلوفارابین، ساپاسیتابین) در مطالعات بالینی آزمایش شده‌اند. به علاوه رویکردهایی که در آن بلاست‌های لوسمی بیان شده توسط آنتی‌بادی هدف واقع می‌شود (مانند CD33) یا سلول‌های آغازکننده لوسمی (مانند CD125) و عوامل تعدیل‌کننده ایمنی (مثل لنالیدومید) را مورد هدف قرار می‌دهند نیز تحت بررسی هستند. این ترکیبات به عنوان درمان‌های منفرد ایمنی و فعالیت خود را نشان داده‌اند تحقیقات با ترکیبات دیگر و شیمی‌درمانی که مولکول‌های دیگر را هدف قرار می‌دهد نیز باید پیگیری شوند.

درمان لوسمی پرومیلوسیتیک حاد

APL یک زیرگروه قابل درمان AML است و حدود ۸۵ درصد این بیماران بقای طولانی مدت را با رویکردهای حاضر به دست می‌آورند. طی مدت‌های طولانی نشان داده شده بود که APL به سیتارابین و دانوروبیسین پاسخ می‌داد اما بیمارانی که قبلاً به تنهایی با این داروها درمان شده بوده‌اند به‌طور شایعی به علت DIC القا شده با رها شدن اجزاء گرانول توسط سلول‌های درمان شده با شیمی‌درمانی فوت شدند. با این حال، پروگنوز بیماران APL از بد به مطلوب به میزان زیادی با معرفی ترتینوئین (Tretinoin)، یک داروی خوراکی که تمایز سلول‌های لوسمی دارای t(15:17) که محل تخریب شدن RARA کدکننده گیرنده رتینوئیک اسید است، تغییر یافت. ترتینوئین تواتر DIC را کاهش می‌دهد اما عارضه دیگری ایجاد می‌کند به نام سندرم تمایز APL (APL differentating syndrome) که در طی ۳ هفته نخست درمان رخ می‌دهد و با تب، احتباس مایع، تنگی نفس، درد قفسه‌سینه، انفیلتراسیون ریه، افیوژن پریکارد و پلور و هایپوکسی مشخص می‌شود. سندرم به چسبندگی سلول‌های نئوپلاستیک تمایز یافته به اندوتلیوم عروقی ریه مرتبط است. گلوکوکورتیکوئیدها، شیمی‌درمانی و/یا اقدامات حمایتی می‌تواند برای درمان سندرم تمایز APL مؤثر باشد. عدم ادامه موقت ترتینوئین در موارد سندرم تمایز APL شدید (که بیمار دچار نارسایی کلیه یا بستری در ICU به علت دیسترس تنفسی می‌شود) لازم است. میزان مرگ‌ومیر این سندرم حدود ۱۰ درصد است.

به نظر می‌رسد ترتینوئین ($45mg/m^2$ در روز به صورت خوراکی تا رسیدن به CR) با تجویز شیمی‌درمانی برپایه آنتراسیکلین (ایداروبیسین و دانوروبیسین) به صورت همزمان، مؤثرترین درمان برای لوسمی پرومیلوسیتیک حاد می‌باشد منجر به بهبودی کامل در ۹۵-۹۰ درصد موارد می‌شود. نقش سیتارابین در القای APL مورد بحث است. اگرچه ثابت نشده که اضافه‌کردن سیتارابین منجر به افزایش میزان بهبودی کامل و کاهش خطر عود شود. پس از دستیابی به بهبودی کامل، بایستی بیماران حداقل دو دوره شیمی‌درمانی براساس آنتراسایکلین دریافت کنند.

تری‌اکسید آرسنیک فعالیت ضد لوسمی قابل توجهی دارد و به عنوان جزیی از درمان ابتدایی در مطالعات بالینی APL مورد کاوش قرار گرفته است. در مطالعات تصادفی شده، اگر پس از رسیدن به بهبود کامل و قبل از درمان تثبیت‌کننده با شیمی‌درمانی بر پایه آنتراسایکلین، از تری‌اکسید آرسنیک استفاده شود منجر به بهبود پیش‌آگهی می‌شود. بیمارانی که تری‌اکسید آرسنیک دریافت می‌کنند در خطر سندرم تمایز APL به ویژه زمانی هستند که به عنوان درمان نجات‌بخش پس از عود بیماری یا در حین القا تجویز شود. به علاوه تری‌اکسید آرسنیک ممکن است فاصله QT را طولانی کند و افزایش خطر آریتمی قلبی ایجاد کند.

با پیشرفت‌های حاصله در APL که منجر به میزان بهبودی (cure) بالا شده، در سال‌های اخیر هدف، شناسایی بیماران با خطر کم عود (یعنی آنهایی که با شمارش لکوسیت کمتر یا مساوی ۱۰,۰۰۰/ML تظاهر می‌یابند) است تا تلاش برای کاهش تعداد درمان‌های تجویزی صورت گیرد و بیماران با خطر بالای عود (یعنی آنهایی که با شمارش لکوسیت بیشتر یا مساوی ۱۰,۰۰۰/ML تظاهر می‌یابند) شناسایی شوند تا رویکردهای جدید برای افزایش درمان (cure) انجام شود. یک مطالعه درمان استاندارد طلایی (ترتینوئین به اضافه شیمی‌درمانی) را در APL غیر پرخطر تازه تشخیص داده شده با ترکیب بدون شیمی‌درمانی با ترتینوئین و تری‌اکسید آرسنیک مقایسه کرده است. پیامد دو گروه برابر بود و رژیم بدون شیمی‌درمانی یک استاندارد جدید برای بیماران APL غیر پرخطر شده است.

ترکیب ترتینوئین، تری‌اکسید آرسنیک و/یا شیمی‌درمانی و/یا gemtuzumab ozogamicin پاسخ‌های

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

مطلوبی را در بیماران با APL پرخطر در زمان تشخیص نشان داده‌اند.

شناسایی بیماری جزئی باقیمانده با تشخیص فرآورده ژن کایمریک t(15;17) به کمک تقویت RT-PCR، به دنبال آخرین دوره شیمی‌درمانی، یک مرحله مهم در درمان بیماران مبتلا به APL می‌باشد. ناپدیدشدن این سیگنال‌ها منجر به افزایش طول عمر بدون بیماری می‌شود: پایدارماندن فقدان سیگنال‌ها که تست پیاپی در طی دو هفته مجزا اثبات شود. می‌تواند عود را پیش‌بینی کند. در حال حاضر مانیتورینگ پی در پی RT-PCR برای PML-RARA به عنوان روش استاندارد مانیتور APL در فاز بعد از بهبود به ویژه در بیماران پرخطر است.

مزیت درمان نگهدارنده با ترتینوئین در برخی مطالعات و نه همه آنها ثابت شده است. بنابراین استفاده از ترتینوئین به رژیم مورد استفاده برای درمان القایی و تثبیتی و ویژگی خطر بیمار بستگی دارد که آنهایی بیماری پرخطر دارند بیشترین سود را از درمان نگهدارنده می‌برند.

بیماران با عود بالینی، سیتوژنتیک یا مولکولی باید با تری‌اکسید آرسنیک با یا بدون ترتینوئین تحت درمان نجات‌بخش (salvage) قرار بگیرند. این درمان پاسخ‌های معنادار در حداکثر ۸۵٪ بیماران ایجاد می‌کند و می‌تواند با پیوند اتولوگ یا به‌طور ناشایع‌تر HSCT آلوژنیک به ویژه اگر RT-PCR برای PML-RARA مثبت باشد ادامه یابد.

۱۳۳ لوسمی میلوئید مزمن

Hagop Kantarjan, Jorge Cortes

لوسمی میلوئید مزمن (CML) یک اختلال سلول ریشه‌ای هماتوپوئتیک کلونال است. این بیماری به علت محصول ژنی BCR-ABL1 (یک تیروزین کیناز فعال سرشتی) ایجاد می‌شود و از جابجایی متعادل دوجانبه بین بازوهای بلند کروموزوم ۹ و ۲۲ منشأ می‌گیرد t(9;22)(q34;q11.2) و از نظر سیتوژنتیک به عنوان کروموزوم فیلادلفیا مشخص می‌گردد (Ph) (شکل ۱-۱۳۳). در صورت عدم درمان، سیر CML ممکن است بای‌فازیک تا تری‌فازیک باشد، با یک فاز مزمن یا نهفته زودس، که به دنبال آن یک فاز تسریع شده و فاز بلاستیک نهایی ایجاد می‌گردد. پیش از ظهور مهارکننده‌های انتخابی تیروزین کیناز BCR-ABL1، (TKI)، متوسط بقا در CML، ۷-۳ سال بود و میزان بقای ۱۰ ساله، ۳۰ درصد یا کمتر بوده است. TKIها در سال ۲۰۰۰ در درمان CML معرفی شدند و انقلابی در درمان، تاریخچه طبیعی و پروگنوز CML ایجاد کردند. امروزه میزان بقای ۱۰ ساله تخمین زده شده با ایماتینیب (imatinib mesylate)، که اولین BCR-ABL1 TKI تأیید شده است، ۸۵ درصد است. پیوند سلول‌های ریشه‌ای آلوژن، یک رویکرد درمانی دارای خطر اما علاج‌بخش، امروزه به عنوان درمان خط دوم یا سوم پس از شکست TKI پیشنهاد می‌شود.

بروز و اپیدمیولوژی

CML ۱۵ درصد تمام موارد لوسمی را در بر می‌گیرد. برتری خفیف مرد نسبت به زن (۱/۶ به ۱) وجود دارد. متوسط سن در زمان تشخیص ۶۵-۵۵ سال است. CML در کودکان ناشایع است و تنها ۳ درصد بیماران مبتلا به CML جوان‌تر از ۲۰ سال هستند. بروز CML با افزایش سن به آهستگی، زیاد می‌شود و پس از سن ۵۰-۴۰ سال افزایش بیشتری را دارد. بروز سالانه CML، ۱/۵ مورد در هر ۱۰۰ هزار نفر است. در ایالات متحده این میزان ۵۰۰۰-۴۵۰۰ مورد جدید در هر سال است. بروز CML در طی دهه‌های گذشته تغییر نکرده است. با برون‌یابی، بروز سالانه جهانی CML حدود ۱۰۰ هزار مورد است. با بقای متوسط ۶ ساله قبل از سال ۲۰۰۰، شیوع بیماری در ایالات متحده ۲۰,۰۰۰ تا ۳۰,۰۰۰ مورد بود. با درمان TKI، مرگ‌ومیر سالیانه از ۲۰-۱۰ درصد به حدود ۲ درصد کاهش یافته است. بنابراین انتظار می‌رود شیوع CML در ایالات متحده به افزایش ادامه دهد (حدود ۸۰,۰۰۰ در سال ۲۰۱۳) و به حدود ۱۸۰,۰۰۰ مورد به صورت ثابت در سال ۲۰۳۰ برسد. شیوع جهانی وابسته به نفوذ درمانی TKI و اثر آن بر کاهش مرگ‌ومیر سالیانه جهانی دارد. به صورت ایده‌آل، با نفوذ کامل درمان TKI، شیوع جهانی باید در حد ۳۵ برابر بروز به حد ثبات برسد یا حدود ۳ میلیون بیمار باشد.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

اتیولوژی (سبب‌شناسی)

در CML همراهی خانوادگی وجود ندارد. خطر ایجاد CML در دوقلوهای مونوزیگوت یا بستگان بیمار افزایش نمی‌یابد. هیچ عامل مسببی مورد ظن نیست و هیچ ارتباطی بین مواجهه با بنزن، یا سموم دیگر، کودها، حشره‌کش‌ها یا ویروس‌ها وجود ندارد. CML یک لوسمی ثانویه شایع به دنبال درمان دیگر سرطان‌ها با عوامل آلکیلان و/یا پرتوتابی نیست. مواجهه با پرتوتابی یونیزان (مانند وقایع هسته‌ای، درمان رادیاسیون برای اسپوندیلیت انکلیوزان یا سرطان سرویکس) خطر CML را افزایش داده است که حداکثر آن در ۱۰-۵ سال بعد از مواجهه و وابسته به دوز است. زمان متوسط ایجاد CML در میان باقی‌ماندگان بمب هسته‌ای ۶/۳ سال بود. بعد از حادثه چرنوبیل، بروز CML افزایش نداشت که نشان داد تنها دوزهای بالای رادیاسیون می‌توانند موجب CML شوند. به علت محافظت کافی خطر CML در بیمارانی که در صنعت هسته‌ای کار می‌کنند یا میان رادیولوژیست‌ها در زمان‌های اخیر افزایش نمی‌یابد.

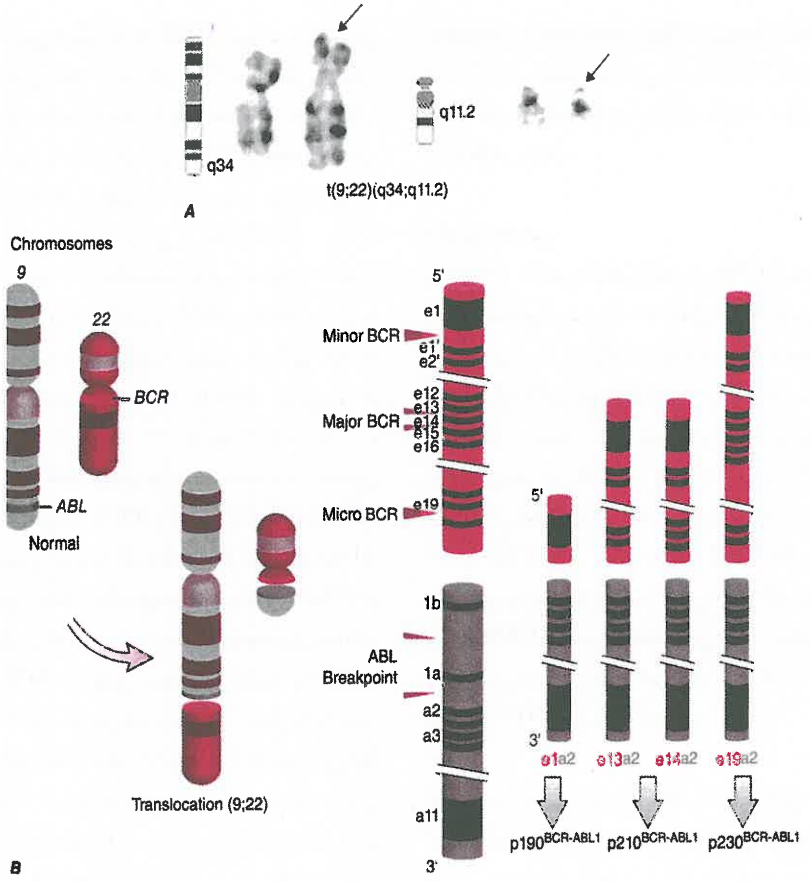
پاتوفیزیولوژی

t(9;22)(q34;q11.2) در بیش از ۹۰ درصد موارد CML کلاسیک وجود دارد. این بیماری از جابجایی متعادل دوجانبه بین بازوهای بلند کروموزوم ۹ و ۲۲ حاصل می‌شود. در سلول‌های هماتوپوئتیک (میلوئید، اریتروئید، مگاکاریوسیت و منوسیت؛ و کمتر لنفوسیت‌های B بالغ، به ندرت لنفوسیت‌های T بالغ و نه سلول‌های استرومایی) حاضر است اما در دیگر سلول‌های بدن انسان وجود ندارد. در نتیجه جابجایی، سکانس‌های DNA از انکوژن سلولی ABL1 به منطقه گروهی نقطه شکست اصلی ژن (BCR) روی کروموزوم ۲۲ جابجا می‌شوند و یک انکوژن هیبرید BCR-ABL1 را ایجاد می‌کنند. این ژن اتصالی، یک انکوپروتئین جدید را با وزن مولکولی ۲۱۰kDa کد می‌کند که به نام $p210^{BCR-ABL1}$ خوانده می‌شود (شکل ۱B-۱۳۳). این انکوپروتئین BCR-ABL1 فعالیت کیناز سرشتی را که منجر به تکثیر بیش از حد و کاهش آپوپتوز سلول‌های CML می‌شود بروز می‌دهد و در آنها رشد بیشتری را در مقابل رونوشت نرمال‌شان ایجاد می‌کند. با گذشت زمان، هماتوپوئز نرمال سرکوب می‌شود اما سلول‌های ریشه‌ای نرمال پایدار می‌مانند و ممکن است پس از درمان مؤثر مثلاً با TKIها، مجدداً فعالیت کنند. در لوسمی لنفوسیتیک حاد Ph مثبت و در موارد نادر CML، نقطه شکست در BCR بیشتر سانترومری است، در منطقه‌ای است که منطقه BCR مینور (mBCR) نامیده می‌شود. درنتیجه، سکانس کوتاه‌تری از BCR با ABL1 متصل می‌شود و درنتیجه انکوپروتئین BCR-ABL1، $p210^{BCR-ABL1}$ ایجاد می‌شود. زمانی که این جابجایی در Ph CML مثبت رخ دهد، پیش‌بینی‌کننده پیامد بدتری است. یک نقطه شکست نادر سوم در BCR به صورت تلومری نسبت به منطقه BCR ماژور رخ می‌دهد و میکروBCR (μ-BCR) خوانده می‌شود. این شکست، قطعه بزرگتری از ژن BCR را در کنار ABL قرار می‌دهد و انکوپروتئین $p230^{BCR-ABL1}$ بزرگتری می‌سازد که با سیر آرام‌تری از CML همراه است.

فعال شدن سرشتی BCR-ABL1 منجر به فسفوریلاسیون خودبه‌خود و فعال‌شدن چندین مسیر پایین‌دست می‌شود که رونویسی ژن، آپوپتوز، سازماندهی اسکلتی و تجزیه پروتئین‌های مهاری را اصلاح می‌کند. این مسیرهای هدایت ممکن است RAS، کیناز MAP (پروتئین میتوژن فعال شده)، و ارسال‌های سیگنال (signal transducer) و فعال‌کننده‌های رونویسی (STAT)، فسفاتیدیل‌اینوزیتول کیناز -۳ (PI3k)، MYC و دیگران را در بر گیرد. این تعاملات بیشتر از طریق فسفوریلاسیون واسطه‌گری می‌شوند و نیاز به اتصال BCR-ABL1 برای تعدیل پروتئین‌هایی مانند GRB-2، CRK، پروتئین شبه CRK (CRK-L) و پروتئین‌های حاوی هومولوژی Src (SHC) دارند. BCR-ABL1 TKI به حوزه کیناز BCR-ABL1(KD) متصل می‌شوند و از فعال شدن مسیرهای تبدیلی جلوگیری می‌کنند و پیام‌رسانی پایین‌دست را مهار می‌نمایند. درنتیجه، تکثیر سلول‌های CML مهار می‌شود و آپوپتوز القا می‌گردد، که منجر به هماتوپوئز نرمال غیرمنتظره می‌شود. افزایش مسیرهای پیام‌رسان بر تبدیل سلولی با واسطه BCR-ABL1 دلالت دارد. تصویر حاصله یک شبکه تبدیلی پیچیده و زیاد است. یک لایه اضافه پیچیدگی، مربوط به تفاوت در انتقال پیام بین سلول‌های تمایزیافته CML و سلول‌های پیش‌ساز اولیه است. بتا-کاتنین، Wnt1، Foxo3a، فاکتور رشد تبدیل‌کننده β اینترلوکین -۶، PP2A، SIRT1 و دیگران بر بقای سلول ریشه‌ای CML دلالت دارند.

مدل‌های تجربی رابطه علت و معلولی را بین وقایع مولکولی BCR-ABL1 مرتبط با Ph و ایجاد CML ثابت

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۳۳. **A.** اختلال سیتوژنتیک کروموزوم فیلادلفیا (Ph). **B.** نقاط شکست در بازوهای بلند کروموزوم ۱۹ (لوکوس ABL) و کروموزوم ۲۲ (مناطق BCR) منجر به سه پیام انکوپروتئین متفاوت BCR-ABL می‌شود: $p210^{BCR-ABL1}$ (شایع‌ترین پیام در CML، $p190^{BCR-ABL1}$ (در دوسوم بیماران با Ph ALL مثبت وجود دارد، در CML نادر است) و $p230^{BCR-ABL1}$ (در CML نادر است و با سیر آهسته همراه است).

کرده‌اند. در مدل‌های حیوانی، بیان BCR-ABL1 در سلول‌های هماتوپوئتیک طبیعی، اختلالات شبیه CML و لوسمی لنفوئید ایجاد کرده است که نشان‌دهنده پتانسیل ایجاد لوسمی توسط BCR-ABL1 به عنوان یک اختلال انکوژنیک واحد است.

علت بازآرایی مولکولی BCR-ABL1 ناشناخته است. تکنیک‌های مولکولی که BCR-ABL1 را در سطح ۱ در $۱۰^{۸}$ شناسایی می‌کنند، این اختلال مولکولی را در خون حداکثر ۲۵ درصد بالغین طبیعی و ۵ درصد شیرخواران شناسایی می‌کنند ولی در ۰ درصد نمونه‌های خون بندناف شناسایی می‌شود. این نشان می‌دهد که BCR-ABL1 برای ایجاد CML آشکار در اکثریت افرادی که در آنها رخ می‌دهد کافی نیست.

از آنجایی که CML در تنها ۱/۵ از ۱۰۰ هزار فرد به صورت سالیانه رخ می‌دهد، مشخص است که وقایع مولکولی اضافه یا شناسایی ایمنی ضعیف سلول‌های بازآرایی شده برای ایجاد CML آشکار مورد نیاز است.

CML با حضور اختلال BCR-ABL1 در یک بیمار با نئوپلاسم میلوپرولیفراتیو مشخص می‌شود. در برخی بیماران با تصویر معمول ریخت‌شناسی CML، اختلال Ph با آنالیز سیتوژنتیک استاندارد قابل شناسایی نیست اما مطالعات مولکولی (PCR) و FISH، BCR-ABL1 را شناسایی می‌کنند. این بیماران سیری شبیه به Ph CML مثبت دارند و به درمان TKI پاسخ می‌دهند. بسیاری از بیماران باقیمانده ویژگی‌های بالینی یا مورفولوژیک آتیپیک دارند و به

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

گروه‌های تشخیصی دیگر مانند CML آتیپیک یا لوسمی میلومنوسیتی مزمن تعلق دارند. این افراد به درمان با TKI پاسخ نمی‌دهند و پروگنوز ضعیف با بقای متوسط حدود ۲ تا ۳ ساله دارند. تشخیص جهش در گیرنده فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (CSF3R) در لوسمی نوتروفیلی مزمن و برخی موارد CML آتیپیک و جهش در SETBP1 در CML آتیپیک تأیید می‌کند که اینها بیماری‌های متمایزی هستند.

مکانیسم‌های همراه با تبدیل CML از یک فاز مزمن به فاز تسریع بلاستی، به خوبی فهمیده نشده است. آنها اغلب با اختلالات ویژه کروموزومی مانند double ph، تریزومی ۸، ایزوکروموزوم ۱۷ یا حذف ۱۷p (نبود TP53)، -۲۰q و اختلالات دیگر همراهند. وقایع مولکولی همراه با تبدیل عبارتند از: جهش در TP53، رتینوبلاستوما ۱ (RB1)، فاکتورهای رونویسی میلوئید شبیه Runxl و تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی شبیه p16. ازدیاد جهش‌های دیگر یا اختلالات عملکردی در تبدیل بلاستی دخیلند اما هیچ موضوع زمینه‌ای به جز BCR-ABL1 به خودی خود نمی‌تواند ناپایداری ژنتیک منجر به تجمع جهش‌های اضافه و تبدیل به بلاست را القا نماید. در این تفکر، یک اثر مهم TKIها، توانایی آنها در ثبات ژنوم CML است که منجر به کاهش بیشتر میزان تبدیل (ترانسفومارسیون) می‌شود. به‌ویژه تبدیل‌های بلاستیک ناگهای قبلی (یعنی تبدیل ناگهانی به فاز بلاستیک در بیماری که در پاسخ سیتوژنتیک قرار دارد) ناشایع شده‌اند و به‌ندرت در بیماران جوان‌تر در ۲-۱ سال اول درمان با TKI رخ می‌دهند (معمولاً تبدیل‌های بلاستیک لنفوئید ناگهانی). تبدیل‌های ناگهانی بعد از سال سوم درمان با TKI در بیمارانی که به درمان TKI ادامه می‌دهند نادر هستند. به علاوه تجربه‌های اولیه نشان می‌دهد که سیر CML حتی بدون پاسخ سیتوژنتیک در بیمارانی که درمان برپایه TKI دارند در مقایسه با تجربیات گذشته یا هیدروکسی اوره/بوسولفان، به‌طور محسوسی کندتر شده است.

در میان بیمارانی که دچار مقاومت TKI می‌شوند، چندین مکانیسم مقاومت مشاهده شده است. مرتبط‌ترین مکانیسم از نظر بالینی، ایجاد جهش در حوزه متفاوت کیناز ABL1 است که از اتصال TKI به محل کاتالیتیک جلوگیری می‌کند (محل اتصال ATP). بیش از ۱۰۰ جهش BCR-ABL1 توصیف شده‌اند که بسیاری از آنها مقاومت نسبی یا مطلق به ایماتینیب (Imatinib) نشان می‌دهند. این موضوع باعث ایجاد نسل دوم TKIها (یعنی dasatinib، nilotinib و bosutinib) و TKI نسل سوم (ponatinib) شده است که اثربخشی انتخابی علیه T3151 دارند (یک جهش باقیمانده gatekeeper کیناز که باعث مقاومت به تمام TKIها می‌شود).

علایم بالینی

نشانه‌ها و علائم تظاهریابنده در CML وابسته به دسترسی به اقدامات مراقبت سلامت شامل معاینه بالینی و تست‌های غربالگری است. در ایالات متحده، به علت دسترسی آسان به آزمون‌های بالینی و غربالگری، ۶۰-۵۰ درصد بیماران طی تست‌های معمول خونی تشخیص داده می‌شوند و در زمان تشخیص حداقل علائم را دارند مانند خستگی. در مناطق جغرافیایی که دسترسی به مراقبت سلامت محدودتر است، اغلب، بیماران با بار بالای CML شامل اسپلنومگالی، آنمی و علائم مربوطه (درد شکم، کاهش وزن، خستگی) و نیز تواتر بالای CML پرخطر تظاهر می‌یابند. یافته‌های تظاهر بیماری در بیماران تشخیص داده شده در ایالات متحده در جدول ۱-۱۳۳ نشان داده شده‌اند.

علائم بیشتر بیماران مبتلا به CML در فاز مزمن یا آهسته تظاهر می‌یابند. بسته به زمان تشخیص، بیماران اغلب بدون علامت هستند (اگر تشخیص حین تست‌های غربالگری مراقبت سلامت معلوم شده باشد). علائم شایع زمانی که تظاهر یابند، نشانه‌های آنمی و اسپلنومگالی هستند. اینها ممکن است شامل خستگی، بی‌حالی، کاهش وزن (اگر بار بالای لوسمی وجود داشته باشد) یا سیری زودس و تروما یا درد LUQ (left upper quadrant) (ناشی از اسپلنومگالی) شود. یافته‌های کمتر شایع عبارتند از: وقایع ترومبوتیک و انسداد وریدی (به علت لکوسیتوز یا ترومبوسیتوز شدید). این وقایع عبارتند از: پریاپیسم، عوارض قلبی عروقی، انفارکتوس میوکارد، ترومبوز وریدی، اختلالات بینایی، تنگی نفس و نارسایی تنفسی، خواب‌آلودگی، عدم تعادل، گیجی یا وقایع مغزی عروقی. یافته‌های استعداد به خونریزی عبارتند از: خونریزی رتین، خونریزی گوارشی و سایر خونریزی‌ها. بیمارانی که با فاز بلاستیک یا تسریع شده تظاهر می‌یابند یا به این فاز پیشرفت می‌کنند علائم اضافه‌تری دارند که عبارت است از: تب بدون توجیه، کاهش وزن شدید، خستگی شدید، دردهای مفصل و استخوان، وقایع ترومبوتیک و خونریزی‌دهنده و عفونت‌ها.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۱-۱۳۳ علائم و نشانه‌های تظاهر بیماری تازه تشخیص داده شده CML فیلادلفیا مثبت در فاز مزمن

پارامتر	درصد
سن بیشتر یا مساوی ۶۰ سال (متوسط)	۱۸(۴۶)
جنس زن	۳۵-۴۵
اسپلنومگالی	۳۰
هپاتومگالی	۵
لنفادنوپاتی	۵
بیماری‌های خارج مدولاری دیگر	۲
هموگلوبین کمتر از ۱۰g/dL	۱۰-۱۵
پلاکت	
۴۵۰×۱۰^۹ < سلول در لیتر	۳۰-۳۵
۱۰۰×۱۰^۹ < سلول در لیتر	۳-۵
WBC $\geq ۵۰\times۱۰^۹$	۳۵-۴۰
مغز استخوان	
٪۵ ≤ بلاست	۵
٪۵ ≤ بازوفیل	۱۰-۱۵
خون محیطی	
٪۳ ≤ بلاست	۸-۱۰
٪۷ ≤ بازوفیل	۱۰
تکامل سیتوژنتیک دیگر غیر از کروموزوم فیلادلفیا	۴-۵
ریک Sokal	
پایین	۶۰-۶۵
متوسط	۲۵-۳۰
بالا	۱۰

یافته‌ها اسپلنومگالی شایع‌ترین یافته بالینی است که در ۷۰-۲۰ درصد بیماران بسته به تواتر غربالگری مراقبت سلامت دیده می‌شود. یافته‌های کمتر شایع عبارتند از: هپاتومگالی (۲۰-۱۰٪)، لنفادنوپاتی (۱۰-۵٪) و بیماری خارج مدولاری (ضایعات زیرپوستی و پوست). مورد آخر، نشان‌دهنده تبدیل CML در صورت تأیید حضور ورقه‌های بلاست در بیوپسی است. یافته‌های دیگر، تظاهر عوارض بار بالای تومور هستند که در قبل توضیح داده شد (مثل خونریزی، مغزی عروقی، قلبی عروقی). شمارش بالای بازوفیل ممکن است با تولید بیش از حد هیستامین همراه باشد و سبب ایجاد خارش، اسهال، گرگرفتگی و حتی زخم‌های گوارشی شود.

یافته‌های مغز استخوان و هماتولوژیک در CML درمان نشده، لکوسیتوز از $۱۰\times۱۰^۹/L$ تا $۵۰۰\times۱۰^۹/L$ شایع است. خون محیطی نشان‌دهنده هماتوپوئز با شیفت به چپ با غلبه نوتروفیل‌ها و حضور باندها، میلوسیت‌ها و متامیلوسیت‌ها، پرومیلوسیت‌ها و بلاست‌ها (معمولاً کمتر یا مساوی ۵ درصد) است. بازوفیل‌ها و/یا ائوزینوفیل‌ها به‌طور شایع افزایش می‌یابند. ترومبوسیتوز شایع است اما ترومبوسیتوپنی نادر بوده وقتی وجود داشته باشد پروگنوز بدتر، تسریع بیماری یا اتیولوژی غیرمرتبط را مطرح می‌کند. آنمی در یک‌سوم بیماران وجود دارد. تغییرات دوره‌ای شمارش سلولی در ۲۵ درصد بیماران بدون درمان دیده می‌شود. اختلالات بیوشیمیایی شامل نمره آلکالن فسفاتاز لکوسیتی پایین، و سطوح بالای ویتامین B_{12}، اسید اوریک، لاکتیک دهیدروژناز و لیزوزیم می‌شود. حضور لکوسیتوز پایدار و بدون توجیه، با یا بدون اسپلنومگالی باید باعث آنالیز سیتوژنتیک و بررسی مغز استخوان گردد.

مغز استخوان، پرسلول است و هیپرپلازی شدید میلوئید و نسبت بالای میلوئید به اریتروئید ۲۰-۱۵ به ۱ دارد. بلاست‌های مغز استخوان ٪۵ یا کمتر هستند؛ زمانی که بالاتر باشند پروگنوز بدتری را به همراه دارند یا نشان‌دهنده تسریع بیماری هستند (اگر بیشتر یا مساوی ۱۵ درصد باشند). افزایش فیبروز رتیکولین (با رنگ‌آمیزی نقره Snook) شایع است، ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران درجه ۴-۳ فیبروز رتیکولین را نشان می‌دهند. این یافته، در حوزه pre-TKI، بد در نظر گرفته می‌شود. با درمان TKI، فیبروز رتیکولین در بیشتر بیماران برطرف می‌شود و نشانه‌ای از پروگنوز ضعیف نمی‌باشد. فیبروز کلاژن (رنگ‌آمیزی رایت ـ گیمسا) در زمان تشخیص نادر است. پیشرفت بیماری با یک فاز مصرفی "spent phase" میلوفیبروز (میلوفیتیزیس یا مغز استخوان سوخته [burnt-out]) در درمان با بوسولفان (۳۰-۲۰٪) شایع ولی در درمان با TKI نادر است.

یافته‌های مولکولی و سیتوژنتیک تشخیص CML آسان و وابسته به تأیید t(9;22)(q34;q11.2) است که در بیشتر از ۹۰٪ موارد یافت می‌شود. این جابجایی به عنوان اختلال کروموزوم فیلادلفیا (در فیلادلفیا کشف شده است) شناخته می‌شود و در ابتدا به صورت کروموزوم کوتاه شده و بعداً کروموزوم ۲۲ (-22q) شناخته شد (شکل ۱-۱۳۳). برخی بیماران ممکن است جابجایی پیچیده (واریانت Ph) شامل ۳

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

جابجایی یا بیشتر داشته باشند که شامل کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ و یک یا بیشتر کروموزوم دیگر شود. برخی دیگر ممکن است یک Ph پوشیده و مخفی (masked Ph) داشته باشد که جابجایی بین کروموزوم ۹ و کروموزوم غیر از ۲۲ را شامل شود. پروگنوز این بیماران و پاسخ آنها به درمان با TKI مشابه بیماران با Ph است. حدود ۱۰-۵ درصد از بیماران ممکن است اختلالات کروموزومی اضافه در سلول‌های Ph مثبت داشته باشند. اینها معمولاً عبارت است از: تریزومی ۸، double Ph، ایزوکروموزومی ۱۷ یا حذف ۱۷p، ۲۰q و غیره. این به نام فرضیه کلونال خوانده می‌شود و نشانه‌ای از پروگنوز بد است به ویژه وقتی با تریزومی ۱۸، double Ph یا اختلالات کروموزوم ۱۷ همراه باشد.

تکنیک‌هایی مانند FISH و PCR امروزه برای کمک به تشخیص CML استفاده می‌شوند. این روش‌ها رویکردهای حساس‌تری برای تخمین بار CML در بیماران تحت درمان با TKI هستند. آنها می‌توانند روی نمونه‌های محیطی انجام شوند و کمتر دردناک بوده و قابل پذیرش‌تر هستند. بیماران مبتلا به CML درصورتی که روش FISH برای جایگزینی آنالیز سیتوژنتیک مغز استخوان در پایش پاسخ به درمان استفاده شود، در زمان تشخیص باید تحت آنالیز FISH برای شمارش کمی درصد سلول‌های Ph مثبت قرار گیرند. FISH ممکن است اختلالات کروموزومی اضافه (فرضیه کلونال) را تشخیص ندهد؛ بنابراین معمولاً یک آنالیز سیتوژنتیک در زمان تشخیص توصیه می‌شود. پیام BCR-ABL1 RNA معمولاً یکی از دو واریانت است: e13a2 (قبلاً b2a2 بود) و e14a2 (قبلاً b3a2 بود). حدود ۵-۲ درصد بیماران ممکن است انواع اتصال RNA دیگر داشته باشند (مانند e1a2، e13a3 و e14a3). در این بیماران، پرینترهای معمول PCR ممکن است رونویسی BCR-ABL1 را تقویت نکنند و منجر به نتایج منفی کاذب شود. بنابراین، مطالعات مولکولی در زمان تشخیص برای تأیید نوع و حضور رونویسی BCR-ABL1 برای اجتناب از عدم تشخیص اشتباهی رونویسی BCR-ABL1 در مطالعات پیگیری، مهم است تا از مفهوم اشتباه پاسخ مولکولی کامل پرهیز شود.

هر دو مطالعه PCR و FISH می‌توانند در سطوح پایین مثبت کاذب و به علت مسائل تکنیکی منفی کاذب شوند. بنابراین، تشخیص CML باید همیشه براساس آنالیز مغز استخوان با سیتوژنتیک معمول باشد. مغز استخوان تشخیصی، حضور کروموزوم Ph را تأیید می‌کند، فرضیه کلونال را تشخیص می‌دهد (یعنی اختلال کروموزومی در سلول‌های Ph مثبت که ممکن است پروگنوستیک باشد) و همچنین درصد بلاست و بازوفیل‌های مغز استخوان را شمارش می‌کند. در ۱۰٪ بیماران درصد بلاست و بازوفیل‌های مغز استخوان می‌تواند به‌طور چشمگیری بالاتر از خون محیطی باشد که بیان‌کننده پروگنوز بدتر و حتی تبدیل بیماری می‌باشد.

پایش بیماران تحت درمان با TKI توسط سیتوژنتیک، FSIH و مطالعات مولکولی یک عمل استاندارد مهم برای ارزیابی پاسخ به درمان، تأکید بر پذیرش، ارزیابی مقاومت به درمان احتمالی، تغییر درمان TKI و ارائه مطالعات آنالیز جهشی می‌باشد. بنابراین این عمل برای شناخت قیاس این اندازه‌گیری‌ها در پایش پاسخ به درمان مهم است. یک پاسخ سیتوژنتیک نسبی به صورت حضور متافازهای Ph مثبت کمتر از ۳۵٪ در آنالیز سیتوژنتیک تعریف می‌شود. این تعریف معادل با رونویسی BCR-ABL1 ۱۰ درصد یا کمتر در معیار بین‌المللی (IS) است. پاسخ سیتوژنتیک کامل به عدم وجود متافازهای Ph مثبت (۰ درصد Ph مثبت) برمی‌گردد که تقریباً معادل رونویسی BCR-ABL1 ۱ درصد یا کمتر (در IS) است. یک پاسخ مولکولی ماژور به رونویسی BCR-ABL1 (IS) کمتر از ۰/۱ درصد یا ۳ لگاریتم یا بیشتر، کاهش در بار CML نسبت به حالت پایه اشاره دارد. پاسخ مولکولی کامل معمولاً به رونویسی BCR-ABL1 کمتر از ۰/۰۰۳۲ درصد (در IS) (که با روش‌های معمول غیرقابل تشخیص است) اشاره دارد و معادل بیشتر از ۴/۵ لگاریتم کاهش در بار CML نسبت به حالت پایه است.

یافته‌های ترانسفورماسیون CML پیشرفت CML معمولاً با مقاومت لکوسیتوز به درمان، افزایش آنمی، تب و علائم سرشتی و افزایش بلاست‌ها و بازوفیل‌ها در خون محیطی یا مغز استخوان همراه است. معیار CML در فاز تسریع شده که با بقای متوسط کمتر از ۱/۵ سال به صورت تاریخچه‌ای همراه بود شامل حضور بلاست محیطی، ۳۰٪ یا بیشتر بلاست محیطی به اضافه پرومیلوسیت، ۲۰٪ یا بیشتر بازوفیل محیطی، فرضیه کلونال ژنتیکی (حضور اختلالات کروموزومی به علاوه Ph) و ترومبوسیتوپنی کمتر از $10\times10^9/L$ (غیرمرتبط با درمان) می‌شود. حدود ۱۰-۵٪ بیماران با فاز تسریع شده یا فاز بلاستیک جدید تظاهر می‌یابند. پروگنوز فاز تسریعی جدید با TKI به‌طور

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

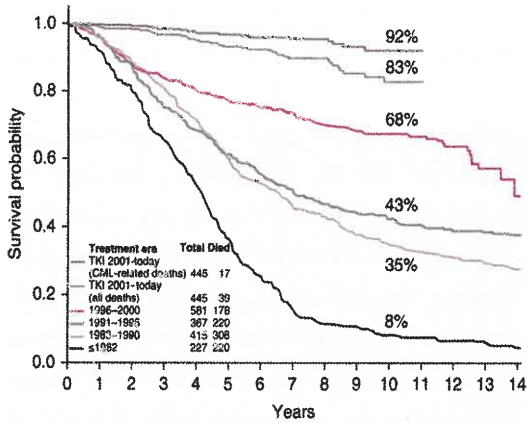
چشمگیری بهتر شده است (حدود ۷۵٪ بقای ۸ ساله). بقای متوسط فاز تسریع شده به دنبال فاز مزمن نیز از بقای ۱۸ ماهه متوسط قبلی به حدود بقای ۴ ساله به میزان ۷۰٪ با درمان TKI رسیده است. بنابراین معیارهای CML با فاز تسریعی باید بازنگری شود زیرا اکثر آنها اهمیت پروگنوستیک خود را ازدست داده‌اند. CML فاز بلاستیک با حضور بیشتر یا مساوی ۳۰٪ بلاست مغز استخوان یا محیطی یا حضور ورقه‌های بلاست در بیماری خارج مدولاری (معمولاً پوست، بافت نرم یا ضایعات استخوانی لیتیک) تعریف می‌شود. CML فاز بلاستیک معمولاً میلوئید (۶۰٪) است اما می‌تواند به‌طور ناشایع به صورت اریتروئید، پرومیلوسیتیک، مونوسیتیک یا مگاکاریوسیتیک تظاهر یابد. فاز بلاستیک لنفوئید در حدود ۲۵٪ بیماران اتفاق می‌افتد. لنفوبلاست‌ها داکسی‌نوکلئوتید ترانسفراز انتهایی مثبت و پراکسیداز منفی (البته گهگاه مثبت‌شدگی کمی دارند حداکثر ۵-۳٪) هستند و مارکرهای لنفوئید (CD10، CD19، CD20 و CD22) را بیان می‌کنند. با این حال، آنها اغلب همچنین مارکرهای میلوئید را (۸۰-۳۰٪) بیان می‌کند که منجر به مشکل در تشخیص می‌شود. این موضوع مهم است زیرا برخلاف فازهای بلاستیک ریخت‌شناختی دیگر، CML با فاز بلاستیک لنفوئید، کاملاً به شیمی‌درمانی علیه نوع ALL (مانند hyper CVAD یعنی سیکلوفسفامید، وین‌کریستین، دوکسوروبیسین و دگزامتازون) در ترکیب با TKIها، پاسخ می‌دهد.

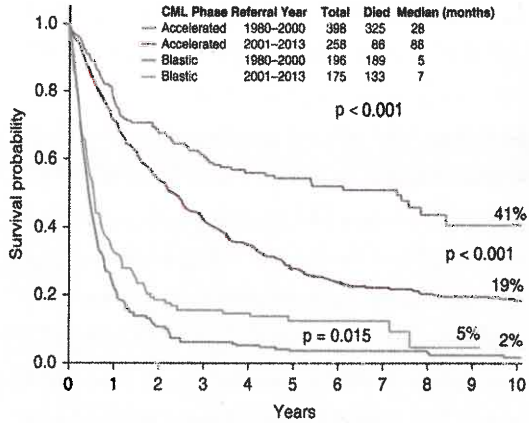
پروگنوز و سیر CML

قبل از ظهور Imatininb، مرگ‌ومیر سالیانه CML، ۱۰ درصد در ۲ سال اول و ۲۰-۱۵ درصد بعد از آن ۲ سال بود. زمان بقای متوسط در CML، ۷-۳ سال بود (با هیدروکسی اوره - بوسولفان و اینترفرون α). بدون جایگزین علاج‌بخش SCT آلوژن، سیر CML رفتن به سمت ترانسفورماسیون و مرگ ناشی از فاز بلاستیک یا تسریع شده بود. ثبات بیماری غیرقابل پیش‌بینی بود، برخی بیماران دچار ترانسفورماسیون ناگهانی به فاز بلاستیک می‌شدند. با درمان ایماتینیب، مرگ‌ومیر سالیانه در CML به ۲ درصد در ۱۲ سال اول نظارت و پایش کاهش داشت. نیمی از مرگ‌ها به علت عواملی غیر از CML بود مانند سن بالا، تصادفات، خودکشی، سرطان‌های دیگر و بیماری‌های دیگر (مانند عفونت‌ها، اقدامات جراحی). میزان بقای ۸ تا ۱۰ ساله تخمین زده شده در حال حاضر ۸۵٪ یا اگر تنها مرگ‌های مرتبط با CML در نظر گرفته شود ۹۳٪ است (شکل ۲-۱۳۳). سیر CML، همچنین کاملاً قابل پیش‌بینی است. در ۲ سال اول درمان با TKI، ترانسفورماسیون‌های ناگهانی نادر هنوز مورد توجه است (۲-۱٪)، که معمولاً تبدیل‌های بلاستیک لنفوئید هستند و به درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و TKI و به دنبال آن SCT آلوژن پاسخ می‌دهند. این رخداد ممکن است با مکانیسم‌های داخلی ترانسفورماسیون ناگهانی از قبل موجود در کلون‌های CML قبل از شروع درمان، که قابل پاسخگویی به مهار TKI به ویژه ایماتینیب نبوده‌اند، توجیه شود. نسل دوم TKIها (نیلوتینیب، داساتینیب) به عنوان درمان پیشرو، باعث کاهش بروز تبدیل در ۳-۲ سال اول درمان از ۸-۶٪ با ایماتینیب به ۴-۲٪ با نیلوتینیب یا داساتینیب شده است. تبدیل بیماری به فاز بلاستیک یا تسریع شده با درمان TKI مداوم نادر و حدود کمتر از ۱ درصد در ۸-۴ سال پیگیری با مطالعات ایماتینیب بوده است. بیماران معمولاً به جای ترانسفورماسیون ناگهانی قبلی بدون علائم خطر عود هماتولوژیک - سیتوژنتیک، دچار مقاومت به شکل عود سیتوژنتیک و سپس عود هماتولوژیک و ترانسفورماسیون متعاقب می‌شوند.

قبل از ظهور ایماتینیب، چندین فاکتور پروگنوستیک پیش‌درمانی، پیامد بدتر را در CML پیش‌بینی می‌کرد و به مدل‌ها و سیستم‌های درجه‌بندی و پروگنوستیک اضافه می‌شد. اینها عبارت بود از: سن بالا، اسپلنومگالی شدید، آنمی، ترومبوسیتوپنی یا ترومبوسیتوز، درصد بالای بلاست و بازوفیل (و/یا ائوزینوفیل)، فیبروز مغز استخوان، حذف در بازوی بلندکروموزوم ۹، فرضیه کلونال و غیره. مدل‌های خطر و سیستم‌های درجه‌بندی متفاوتی ناشی از آنالیزهای چندمتغیره، برای تعریف گروه‌های خطر مختلف پیشنهاد شد. همانند معرفی سیس پلاتین در درمان سرطان بیضه، معرفی TKI در درمان CML اثر پروگنوستیک بیشتر این عوامل پروگنوستیک و اهمیت مدل‌های CML (مانند سوکال، Hasford، Eutos (مطالعه پیامد و درمان اروپا) را کاهش داد یا از بین برد. عوامل پروگنوستیک مرتبط با درمان به عنوان مهم‌ترین عوامل پروگنوستیک در حوزه ایماتینیب قرار دارند. حصول پاسخ سیتوژنتیک کامل به endpoint درمانی ماژور تبدیل شده و تنها endpoint همراه با بهبود در بقاست. حصول پاسخ مولکولی ماژور با کاهش خطر وقایع (عود) و پیشرفت CML همراه است و تفاوت در بقای عاری از واقعه

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh





شکل ۲-۱۳۳. A. بقا در CML تازه تشخیص داده شده در حضور درمان (تجربه از سال ۱۹۶۵ تاکنون در مرکز سرطان اندرسون). علل مرگ‌های غیر CML در ۲۲ بیمار عبارت بود از سرطان‌های دیگر (n=۷)، عوارض بعد از جراحی (n=۳)، پنومونی (n=۱) و ناشناخته (n=۲). **B.** بقا در بیماران با CML فاز بلاستیک یا تسریع شده که به مرکز سرطان اندرسون با حضور درمان ارجاع شدند، نشان‌دهنده بهبود چشمگیر بقا در حضور TKI در CML با فاز تسریع شده اما مزیت متوسط در CML فاز بلاستیک بود. موارد ارجاعی شامل تبدیل‌های denovo و بعد از فاز مزمن می‌شدند.

(بسته به تعریف واقعه) و تفاوت اندک در میزان ترانسفورماسیون را پیش‌بینی می‌کند اما با افزایش بقا همراه نیست. از بیماران دارای پاسخ سیتوژنتیک کامل، بقا به صورت مشابه مستقل از این است که آیا پاسخ مولکولی کامل حاصل شده است یا خیر. این به علت اثربخشی درمان نجات‌بخش TKI است که باید در اولین شواهد عود سیتوژنتیک انجام شود. حصول پاسخ مولکولی کامل (رونویسی BCR-ABL1 غیرقابل تشخیص) به ویژه زمانی که مدت‌دار باشد (بیشتر از ۲ سال)، ممکن است احتمال پاسخ مولکولی مدت‌دار (علاج مولکولی به جای علاج عملکردی) را در زمینه مطالعات تحقیقی پیشنهاد دهد و اجازه قطع درمان موقت را در زنان مشتاق به داشتن فرزند بدهد. نبود پاسخ مولکولی کامل یا ماژور نباید به عنوان شکست درمان TKI ویژه و/یا اندیکاسیونی برای تغییر درمان TKI یا در نظر گرفتن SCT آلوژن مدنظر قرار گیرد.

عوامل پروگنوستیک پیش درمان و مدل‌های پروگنوستیک بیشتر ارتباط بالینی خود را با تعریف پروگنوز و انتخاب درمان‌های متفاوت از دست داده‌اند. با این حال، پاسخ‌های درمانی همراه با TKI، ارتباط بالینی اصلی را به دست آورده‌اند و پایش دقیق و مناسب بیماران را برای ایده‌آل کردن درمان‌شان، دیکته می‌کنند.

درمان لوسمی میلوئید مزمن

معرفی درمان TKI، نخست به شکل Imatinib mesylate در سال ۲۰۰۱، انقلابی در درمان و پروگنوز CML ایجاد کرد. قبل از سال ۲۰۰۰، SCT آلوژن درمان پیشرو در صورت در دسترس بودن، بود که به علت ظرفیت علاج‌بخش آن بوده است. با این حال، بیمارانی که توصیه به درمان با اینترفرون α شده بودند (در سال ۱۹۸۶ برای درمان CML تأیید شد)، مزیت اندکی داشتند (بقا از ۴-۳ سال با هیدروکسی اوره به ۷-۶ سال افزایش یافت) اما عوارض زیادی نیز به همراه داشت. جایگزین‌های دیگر عبارت بود از: هیدروکسی اوره، بوسولفان و دیگر شیمی‌درمانی‌های غیراختصاصی. با درمان TKI، بقای تخمین زده شده ۱۰ ساله در CML، ۸۵٪ است. از سال ۲۰۰۱، ۶ دارو توسط FDA برای درمان CML تأیید شد. اینها عبارت بود از: ۵ نوع TKI انتخابی BCR-ABL1 خوراکی. ایماتینیب (Gleevec)، نیلوتینیب (Tasigna)، راساتینیب (sprycel)، bosutinib (bosulif) و پوناتینیب (Iclusig). ایماتینیب ۴۰۰mg خوراکی روزانه، نیلوتینیب ۳۰۰mg دوبار در روز (با معده خالی) و داساتینیب ۱۰۰mg روزانه برای درمان خط اول CML تأیید شدند.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

هر سه دارو برای درمان نجات‌بخش[1] تأیید شده‌اند (نیلوتینیب ۴۰۰mg دوبار در روز) به اضافه bosutinib (۵۰۰mg روزانه) و ponatinib (۴۵mg روزانه). ایماتینیب، داساتینیب (۱۴۰mg روزانه)، بوسوتینیب و پوناتینیب همچنین برای درمان ترانسفورماسیون CML (فاز بلاستیک و تسریعی) تأیید شده‌اند در حالی که نیلوتینیب تنها برای فاز مزمن و تسریعی تأیید شده است. Dasatinib، نیلوتینیب و بوسوتینیب به عنوان TKI نسل دوم شناخته می‌شوند، پوناتینیب یک TKI نسل سوم است. داروی ششم تأیید شده، amacetaxine (synribo) است، یک مهارکننده سنتز پروتئین با مهار انتخابی سنتز انکوپروتئین BCR-ABL1. این دارو برای درمان CML فاز تسریعی و مزمن پس از شکست ۲ یا تعداد بیشتر TKI با دوز $1/25mg/m^2$ زیرپوستی دوبار در روز برای ۱۴ روز (درمان القایی) و ۷ روز درمان نگهدارنده تکمیلی تأیید شده است. نیلوتینیب در ساختار مشابه ایماتینیب است اما ۳۰ برابر قوی‌تر است. داساتینیب و بوساتینیب TKIهای دوگانه BCR-ABL1 هستند (گزارش شده که دوساتینیب ۳۰۰ بار قوی‌تر و بوسوتینیب ۵۰-۳ بار قوی‌تر از ایماتینیب است). پوناتینیب علیه کلون‌های BCR-ABL1 جهش‌یافته و نوع وحشی آن مؤثر است. این دارو از این جنبه که تنها BCR-ABL1 TKI در دسترس است که علیه T3151 (یک جهش مقاوم نسبت به TKI4 دیگر) مؤثر است منحصربه‌فرد می‌باشد (جدول ۲-۱۳۳).

ایماتینیب، نیلوتینیب و داساتینیب همگی درمان‌های قابل قبولی برای درمان خط اول CML هستند. نتایج طولانی‌مدت ایماتینیب بسیار مطلوب بوده است. پیگیری ۸ ساله نتایج، نشان داد که میزان ۸۳٪ پاسخ سیتوژنتیک کامل (در حداقل یک مرتبه) ایجاد شده و ۶۵-۶۰ درصد بیماران در پیگیری ۵ ساله در پاسخ سیتوژنتیک کامل باقی ماندند. بقای عاری از بیماری ۸ ساله ۸۱٪ تخمین زده شد و بقای کلی ۸۵٪ است. از بیمارانی که روی ایماتینیب مداوم بودند، میزان سالانه تبدیل به فاز بلاستیک ـ تسریعی د ر سال‌های ۴ تا ۸، کمتر از ۱٪ بود. در دو مطالعه تصادفی شده که یکی ۳۰۰mg نیلوتینیب دوبار در روز یا ۴۰۰mg دوبار در روز را با ایماتینیب مقایسه کرده (ENEST-nd) و دیگری داساتینیب ۱۰۰mg روزانه ر ا با ایماتینیب مقایسه کرده (DASISION)، TKIهای نسل دوم با پی‌آمد بهتر endpoint زودرس شامل میزان بیشتر پاسخ سیتوژنتیک کامل (۸۷-۸۵٪ در مقابل ۸۲-۷۷٪)، پاسخ مولکولی ماژور (۶۷-۶۵٪ در مقابل ۳۰-۱۵٪) و میزان کمتر تبدیل به فاز بلاستیک تسریعی (۴-۲٪ در مقابل ۶٪) همراه بوده است. با این حال، هیچ مطالعه‌ای مزیتی را در بقا با TKI نسل دوم نشان نداد (پیگیری متوسط ۵-۴ سال). این اثر ممکن است به این علت باشد که درمان نجات‌بخش با سایر TKIها (که بعد از آن پایش دقیق و درمان با پیشرفت تغییر می‌کند) درمان نجات‌بخش مؤثرتری را فراهم می‌کند که باعث تعادل مجدد اثر منفی عود شود.

درمان نجات‌بخش در فاز مزمن با داساتینیب، نیلوتینیب، بوسوتینیب یا پوناتینیب با پاسخ سیتوژنتیک کامل در ۶۰-۳۰٪ بیماران همراه است که وابسته به وضعیت Salvage (عود هماتولوژیک در مقابل سیتوژنتیک)، پاسخ قبلی با سایر TKIها و جهش‌های زمان عود می‌باشد. پاسخ‌های سیتوژنتیک کامل عموماً مدت‌دار است به ویژه در صورت عدم وجود جهش‌ها و فرضیه کلونال. پوناتینیب تنها TKI فعال در جهش T3151 است که ۷۰-۵۰٪ پاسخ سیتوژنتیک کامل ایجاد می‌کند. بقای ۳ تا ۵ ساله با TKIهای جدید به عنوان درمان نجات‌بخش حدود ۸۰-۷۰٪ است (در مقایسه با کمتر از ۵۰٪ قبل دسترسی به آنها). برای مثال، با درمان نجات‌بخش با داساتینیب پس از شکست ایماتینیب در CML فاز مزمن، میزان پاسخ‌های مولکولی ماژور ۴۳-۴۰٪ و بقای ۶ ساله تخمین زده شده، ۸۳-۷۴٪ و بقای عاری از پیشرفت بیماری ۵۱-۴۰٪ بوده است. بنابراین TKIها در موارد نجات‌بخش مرگ‌ومیر سالانه را از میزان ۱۵-۱۰٪ قبلی به کمتر از ۵٪ کاهش دادند.

هدف درمان CML در تحقیقات نسبت به استاندارد بالینی انجام شده متفاوت است. در طبابت معمول، علاج عملکردی به صورت بقای CML مشابه بقای افراد عادی تعریف می‌شود و هدف از درمان در حال حاضر است. امروزه CML به صورت یک بیماری با سیر آهسته در نظر گرفته می‌شود که با درمان مناسب TKI، پذیرش درمان با پایش دقیق و تغییر زودرس به TKIهای دیگر درصورت لزوم می‌تواند با بقای نزدیک به طبیعی همراه باشد. بنابراین در طبابت استاندارد، حصول و حفظ پاسخ

1- salvage therapy

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۱۳۳ گزینه‌های درمانی در CML

دارو (نام تجاری)	اندیکاسیون‌های تأیید شده	برنامه مصرف	سمیت‌های قابل توجه
Imatinib mesylate (Gleevec)	تمام فازها	۴۰۰mg روزانه	به متن توجه کنید
Dasatinib (Sprycel)	تمام فازها	خط اول: ۱۰۰mg روزانه (salvage) نجات‌بخش: ۱۴۰mg روزانه	سرکوب میلوئید، افیوژن پریکارد، پرفشاری خون ریوی
Nilotinib (Tasigna)	تمام فازها به جز فاز بلاستیک	خط اول: ۳۰۰mg دوبار در روز salvage: ۴۰۰mg دوبار در روز	دیابت، بیماری انسداد وریدی، پانکراتیت
Bosutinib (Dosulif)	تمام فازها به جز فاز پیشرو (frontline)	۵۰۰mg روزانه	اسهال
Ponatinib (Iclugsig)	تمام فازها به جز فاز پیشرو	۴۵mg روزانه (ممکن است در آینده با دوزهای کمتر شروع شود مثلاً ۳۰mg روزانه)	راش‌های پوستی، پانکراتیت، بیماری انسداد وریدی (۲۰-۱۰٪)
Omacetaxine mepesuccinate (synribo)	شکست بیشتر یا مساوی دو داروی TKI	$1/25mg/m^2$ به صورت غیر پوستی دوبار در روز ۱۴ روز برای القا و ۷ روز درمان نگهدارنده در هر ماه	سرکوب میلوئید

سیتوژنتیک کامل اهداف درمان هستند زیرا پاسخ کامل سیتوژنتیک تنها عامل مرتبط با درمان است که با افزایش بقا همراه می‌باشد. عدم حصول پاسخ مولکولی ماژور (محافظت علیه وقایع؛ همراهی با بقای طولانی‌تر عاری از بیماری) یا رونویسی BCR-ABL1 منفی (قطع TKI را در مطالعات تحقیقاتی پیشنهاد می‌دهد) نباید اندیکاسیونی برای تغییر درمان TKI یا در نظر گرفتن SCT آلوژن باشد. یک قانون بالینی عمومی ادامه TKI انتخاب شده در حداکثر دوز قابل تحمل که با عوارض درجه ۳ و ۴ یا عوارض مزمن آزاردهنده همراه نباشد تا زمانی که ممکن است می‌باشد تا اینکه یا عود سیتوژنتیک یا پایداری عوارض غیرقابل قبول رخ دهد. این دو عامل (یعنی عود سیتوژنتیک و عوارض غیرقابل تحمل که با قضاوت بیمار و پزشک معالج تعیین می‌شوند)، اندیکاتورهای شکست درمان TKI هستند. به علت افزایش شیوع CML (هزینه درمان TKI) و میزان سمیت طولانی مدت کم، هدف نهایی درمان CML، به دست آوردن حذف بیماری است (علاج مولکولی) که طولانی و مدت‌دار باشد و همراه با بهبود غیر نئوپلاستیک و هماتوپوئز غیرکلونال بدون درمان TKI باشد. قدم اول به طرف این هدف اخذ بالاترین میزان رونویسی BCR-ABL1 غیرقابل شناسایی برای حداقل ۲ سال یا بیشتر است.

توصیه‌های شبکه جامع ملی سرطان (NCCN[1]) و ELN[2] سناریوهای شکست و پاسخ ایده‌آل/مورد انتظار suboptima/warning را در زمان‌های متفاوت طول درمان TKI بحث می‌کنند. متأسفانه اینها ممکن است در کار بالینی به اشتباه تفسیر شوند زیرا انکولوژیست‌ها اغلب بیان می‌کنند که هدف آنها از درمان به دست آوردن پاسخ مولکولی ماژور و حذف بیماری است. مهم اینکه، یک نسبت قابل توجه از انکولوژیست‌ها تغییر درمان TKI را در بیمار با پاسخ سیتوژنتیک کامل در صورت نداشتن پاسخ مولکولی کامل، در نظر می‌گیرند (افزایش در رونویسی BCR-ABL1 [IS] از کمتر از ۰/۱ درصد به بیشتر از ۰/۱ درصد). این درک، ممکن است به علت ابهام حاصل از گایدلاین‌های ENL و NCCN باشد که اغلب درنتیجه تکمیل داده‌ها به روز می‌شوند و چندین endpoint درمانی را در نظر می‌گیرند. با وجود اینکه این endpointها با این توصیه‌ها به عنوان معیارهای احتمالی شکست مشخص شده‌اند، این اهمیت دارد که تأکید شود هیچ مطالعه تصادفی‌شده‌ای نشان نداده است که تغییر در

1- National Comprehensive Cancer Network

2- ELN: European Leukemia Net

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

درمان TKI در بیماران با پاسخ سیتوژنتیک کامل به علت نبود پاسخ مولکولی ماژور نسبت به تغییر در زمان عود سیتوژنتیک، بقا را بهبود بخشیده باشد. این موضوع احتمالاً به علت اثربخشی بالای درمان نجات‌بخش TKI در زمان عود سیتوژنتیک می‌باشد.

عوارض TKIها به‌طور کلی خفیف تا متوسط است، با این حال درمان طولانی‌مدت می‌تواند بر کیفیت زندگی بیمار اثر بگذارد. عوارض جدی در کمتر از ۱۰-۵٪ بیماران رخ می‌دهد. با ایماتینیب، عوارض شایع خفیف تا متوسط عبارتند از: احتباس مایع، افزایش وزن، تهوع، اسهال، راش‌های پوستی، ادم دور چشم، درد استخوان و عضله و خستگی و غیره (میزان ۲۰-۱۰٪). به‌طور کلی TKIهای نسل دوم با میزان کمتر این عوارض آزاردهنده همراه هستند. با این حال، داساتینیب با میزان بالاتر سرکوب میلوئید (۳۰-۲۰٪) به‌ویژه ترومبوسیتوپنی، و افیوژن‌های پلور (۲۵-۱۰٪) و پریکارد همراه است. نیلوتینیب با میزان بالاتر افزایش قند خون (۲۰-۱۰٪)، خارش و راش‌های پوستی و سردرد همراه است. نیلوتینیب همچنین با میزان بالاتر عوارض زودرس و خودمحدودشونده گوارشی از قبیل اسهال (۷۰-۵۰٪) همراه است. پوناتینیب با میزان بالاتر راش‌های پوستی (۱۵-۱۰٪)، پانکراتیت (۵٪)، افزایش آمیلاز/لیپاز (۱۰٪) و وقایع اسپاسم عروقی و انسداد وریدی (۲۰-۱۰٪) همراه است. نیلوتینیب و داساتینیب ممکن است باعث افزایش فاصله QTc شوند بنابراین در بیماران با QTc طولانی در ECG (> ۴۷۰-۴۸۰ ms) با احتیاط ارزیابی شوند و داروهایی که برای دیگر بیماری‌های طبی داده می‌شوند روی QTc بی‌اثر یا کم‌اثر باشند. این عوارض اغلب وابسته به دوز هستند و عموماً با قطع درمان و کاهش دوز برگشت‌پذیرند. کاهش دوز می‌تواند فرد به فرد باشد. با این حال کمترین دوز مؤثر TKI (از مطالعات مختلف و درمان‌های بالینی گوناگون) عبارتند از: ایماتینیب ۳۰۰mg روزانه؛ نیلوتینیب ۲۰۰mg دوبار در روز؛ داساتینیب ۲۰mg روزانه؛ بوسوتینیب ۳۰۰mg روزانه و پوناتینیب ۱۵mg روزانه.

در پیگیری درازمدت، عوارض بالینی جدی ولی نادری دیده شده است. نارسایی و اختلال عملکرد کلیه (افزایش بیشتر از ۳mg/dL-۲ در کراتینین) در ۳-۲٪ بیماران دیده شد و با قطع TKI و استفاده تجربی از سایر TKIها برطرف شد. پرفشاری خون ریه، با داساتینیب دیده شد (۲-۱٪) و باید در بیمار با تنگی نفس و عکس قفسه‌سینه طبیعی در نظر گرفته شود (اکو با تأکید در اندازه‌گیری فشار شریان ریوی). این عارضه ممکن است با قطع داساتینیب و گاهی استفاده از سیلدنافیل سیترات برطرف شود. پرفشاری خون سیستمیک اغلب، بیشتر با پوناتینیب و نیز سایر TKIها دیده می‌شود. افزایش قند خون و دیابت به‌طور شایع‌تری با نیلوتینیب دیده شده است. در نهایت، وقایع اسپاسم عروقی و انسداد وریدی عروق کوچک و متوسط به میزان کمی با نیلوتینیب و پوناتینیب دیده شد که نادر اما مهم است و باید به عنوان مرتبط با درمان TKI در نظر گرفته شود و لزوم قطع یا کاهش دوز TKI را نشان می‌دهد. این وقایع عبارتند از: آنژین، بیماری عروق کرونری، انفارکتوس میوکارد، بیماری انسداد عروق محیطی، TIA، وقایع عروقی مغزی، پدیده رینود و آترواسکلروز تسریع شده. با اینکه این عوارض ناشایعند (کمتر از ۵ درصد) اما در پروگنوز طولانی‌مدت بیمار اهمیت دارند و نسبت به جمعیت عمومی به میزان بالاتری رخ می‌دهند (۵ تا ۲۰ برابر شایع‌تر).

پیوند سلول ریشه‌ای آلوژن

SCT آلوژن، یک روش علاج‌بخش در CML، با بقای طولانی‌مدت ۶۰-۴۰٪ در صورت انجام در فاز مزمن همراه است. این کار با میزان مرگ‌ومیر زودرس (۱ ساله) ۳۰-۵٪ همراه است. با اینکه بقای ۱۰-۵ ساله حدود ۶۰-۵۰٪ گزارش شده (و به عنوان میزان علاج درنظر گرفته می‌شود)، حدود ۱۵-۱۰٪ بیماران در دهه‌های ۱ و ۲ متعاقب پیوند به علت عوارض طولانی‌مدت پیوند (و نه عود CML) می‌میرند. این عوارض مرتبط‌اند با: GVHD (بیماری پیوند علیه میزبان)، اختلال عملکرد ارگان، ایجاد سرطان‌های دوم و نسبت خطر بالاتر مرگ‌ومیر نسبت به جمعیت طبیعی. عوارض مهم دیگر عبارتند از: نازایی، عوارض مزمن با واسطه ایمنی، نکروز لگن و دیگر بیماری‌هایی که کیفیت زندگی را متأثر می‌سازد. میزان علاج و مرگ‌ومیر زودرس در CML فاز مزمن نیز با چندین عامل همراه است: سن بیمار، مدت فاز مزمن، اینکه آیا دهنده خویشاوند یا غیرخویشاوند است، درجه سازگاری (matching)، رژیم آماده‌سازی و غیره. در فاز تسریع شده، میزان علاج با SCT آلوژن، ۴۰-۲۰٪ است

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

که بستگی به تعریف تسریع (Acceleration) دارد. بیماران مبتلا به فرضیه کلونال میزان علاج حداکثر ۵۰-۴۰٪ دارند. بیمارانی که تحت SCT آلوژن در فاز مزمن دوم قرار می‌گیرند میزان علاج ۵۰-۴۰٪ دارند. میزان علاج با SCT آلوژنیک در CML فاز بلاستی کمتر یا مساوی ۱۵٪ است. تدابیر بعد از پیوند آلوژن در موارد عود سیتوژنتیک یا مولکولی یا تبدیل/عود هماتولوژیک قرار می‌گیرد. این تدابیر شامل استفاده از TKI برای پیشگیری یا درمان عود، انفوزیون لنفوسیت دهنده، و SCT آلوژن دوم می‌شود. به نظر می‌رسد TKI در القای مجدد بهبودی مولکولی / سیتوژنتیک در موارد عود مولکولی یا سیتوژنتیک بعد از SCT آلوژنیک بسیار موفق باشد.

انتخاب و زمان SCT آلوژن SCT آلوژن به عنوان خط اول درمان CML قبل از سال ۲۰۰۰ در نظر گرفته می‌شد. بلوغ تجربیات مثبت با TKI، استفاده آن را به موارد پس از شکست درمان خط اول با TKI تبدیل کرده است. یک سؤال مهم زمان‌بندی و توالی مناسب TKI و SCT آلوژن است (که آیا SCT آلوژن باید به عنوان درمان خط دوم یا سوم استفاده شود یا خیر). در بیمارانی که در فاز بلاستیک تظاهر می‌یابند یا به آن پیشرفت می‌کنند، ترکیب شیمی‌درمانی و TKI باید برای القای بهبودی استفاده شود و سپس در اولین زمان ممکن پیوند SCT آلوژن انجام گردد. کاربرد مشابه برای بیمارانی که از فاز مزمن به فاز تسریع شده می‌رسند وجود دارد. بیماران با CML فاز تسریع شده نوپدید (de novo) ممکن است با درمان درازمدت TKI خوب باشند (بقای ۸ ساله حدود ۷۵٪)، زمان SCT آلوژن به پاسخ مطلوب آنها به TKI وابسته است (حصول پاسخ سیتوژنتیک کامل). در میان بیمارانی که در فاز مزمن دچار عود می‌شوند، توالی درمان به چند عامل وابسته است: (۱) سن بیمار و در دسترس بودن دهنده‌های مناسب، (۲) خطر SCT آلوژن، (۳) حضور یا عدم وجود clonal evolution (فرضیه کلونال) و جهش‌ها، (۴) تاریخچه قبلی و بیماری‌های همزمان بیمار، و (۵) ترجیحات بیمار و پزشک (جدول ۳-۱۳۳). بیماران دارای جهش T3151 در زمان عود باید توصیه به پوناتینیب شوند و برای SCT آلوژن در نظر گرفته شوند (به علت پیگیری کوتاه با پوناتینیب). بیماران با جهش در F255K17 و Y253H و F359V/C/1 بهتر به داساتینیب یا بوسوتینیب پاسخ می‌دهند. بیماران با جهش در V299L، T3151A و F317L/F/1/C بهتر به نیلوتینیب پاسخ می‌دهند. بیماری‌های همراه مانند دیابت، پرفشاری خون، پرفشاری خون ریوی، بیماری مزمن ریوی، بیماری‌های قلبی و پانکراتیت ممکن است انتخاب علیه یا به نفع یک TKI ویژه را تحت تأثیر قرار دهند. بیماران با فرضیه کلونال، جهش‌های نامطلوب یا نبود پاسخ سیتوژنتیک کامل/ ماژور در طی سال اول درمان نجات‌بخش با TKI، دوره زمانی بهبودی کوتاه دارند و باید هرچه سریع‌تر در روند نجات‌بخشی تحت SCT آلوژن قرار گیرند. بیماران بدون فرضیه کلونال یا جهش که دچار عود شده‌اند و آنهایی که پاسخ سیتوژنتیک کامل با TKI گرفته‌اند بهبود کامل طولانی دارند و ممکن است گزینه SCT آلوژن را به عنوان درمان خط سوم به تأخیر بیاندازند. درنهایت بیماران مسن‌تر (سن ۷۰-۶۵ سال یا بیشتر) و آنهایی که خطر مرگ‌ومیر بالایی را با SCT آلوژن دارند ممکن است این گزینه درمانی علاج‌بخش را انجام ندهند و سال‌ها در فاز مزمن با یا بدون پاسخ سیتوژنتیک بماند (جدول ۳-۱۳۳). به صورت تاریخچه‌ای، پاسخ به اینترفرون α یا هیدروکسی اوره انتظار زمان بقای کوتاهی را (۳-۲ سال) به همراه دارد و ترانسفورماسیون بیماری نیز سریع به نظر می‌رسد. تجربه مصرف TKIها سیر متفاوتی را نشان می‌دهد و بیماران ممکن است سال‌ها در فاز مزمن با درمان برپایه TKI (با یا بدون پاسخ سیتوژنتیک) بمانند (ترکیبات شامل هیدروکسی اوره، سیتارابین، دسیتابین و غیره). جدول ۳-۱۳۳ یک راهنمای کلی را برای انتخاب TKI در مقابل SCT آلوژن خلاصه کرده است.

پایش درمان در CML

به دست آوردن پاسخ سیتوژنتیک کامل با ۱۲ ماه درمان ایماتینیب و تداوم بیشتر آن، تنها عامل پروگنوسیتیک همراه با بقا، امروزه endpoint درمانی اصلی در CML است. ناتوانی در کسب پاسخ سیتوژنتیک کامل با ۱۲ ماه یا تکرار دیررس عود سیتوژنتیک یا هماتولوژیک به عنوان شکست درمان در نظر گرفته می‌شوند و لازمه تغییر درمان هستند. از آنجا که درمان نجات‌بخش با TKIهای دیگر پی‌آمدهای خوبی را به همراه دارد، اطمینان از پذیرش بیمار برای ادامه TKI و تغییر درمان با اولین نشانه عود سیتوژنتیک مهم است. بیماران با درمان خط

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۳-۱۳۳ توصیه‌های کلی با در نظر گرفتن استفاده از TKIها و SCT آلوژن در CML

فاز CML	استفاده از TKI	مدنظر قرار دادن SCT آلوژن
Accelerated or blastic	درمان را برای حصول حداقل بار CML استفاده کنید	در اولین فرصت (به جز فاز تسریع شده نوپدید)
شکست ایماتینیب در فاز مزمن (جهش T3151)	پوناتینیب برای حصول حداقل بار CML	بسته به نتایج پیگیری طولانی از اثربخشی پوناتینیب
شکست ایماتینیب در فاز مزمن، بدون جهش و بدون فرضیه کلونال، پاسخ ابتدایی خوب	مهارکننده‌های کیناز نسل دوم، طولانی مدت	بعد از شکست TKI خط دوم به عنوان خط سوم درمان
شکست ایماتینیب در فاز مزمن، فرضیه کلونال با جهش‌ها، یا بدون پاسخ سیتوژنتیک به TKI خط دوم	درمان را برای حصول حداقل بار CML در نظر بگیرید	خط دوم
بیماران مسن (۷۰-۶۵ ≤ سال) بعد از شکست ایماتینیب در فاز مزمن	salvage TKI به عنوان درمان درازمدت	ممکن است SCT آلوژن را در جهت کیفیت زندگی خوب و بقا در فاز مزمن کنار بگذارید

نکته: جهش در Y253H، E255K17 یا F359V/C/1 داساتینیب یا بوسوتینیب ارجح است. در جهش‌های V299L، T3151A یا F317V/F/1/C نیلوتینیب ارجح است.

اول ایماتینیب باید به صورت دقیق تا تأیید پاسخ سیتوژنتیک کامل پایش شوند، تا آن زمان می‌توانند هر ۶ ماه با مطالعات PCR و FISH خون محیطی پایش گردند (برای بررسی همخوانی نتایج)، یا اگر نگرانی درباره تغییر رونویسی BCR-ABL1 وجود دارد با تواتر بیشتر پایش شوند (مثلاً هر ۳ ماه). پایش با مطالعات مولکولی تنها در بیمارانی معقول است که در پاسخ مولکولی ماژور قرار دارند. عود سیتوژنتیک بر روی ایماتینیب نشان‌دهنده شکست درمان و لزوم تغییر درمان TKI است. آنالیز جهشی در این موارد به انتخاب TKI بعدی و شناسایی جهش‌ها در ۵۰-۳۰٪ از بیماران کمک می‌کند. مطالعات جهشی در بیماران با پاسخ سیتوژنتیک کامل (که نگرانی درباره افزایش رونویسی BCR-ABL1 وجود دارد). جهش‌ها را در کمتر یا مساوی ۵٪ مشخص می‌کند و بنابراین اندیکاسیون انجام ندارد. پاسخ زودرس به عنوان یک عامل پروگنوستیک برای پیامد طولانی شامل کسب پاسخ سیتوژنتیک نسبی (رونویسی BCR-ABL1 کمتر یا مساوی ۱۰٪) با ۶-۳ ماه درمان مشخص شده است. عدم توانایی رسیدن به این پاسخ با ایماتینیب با بقای بدتر در برخی مطالعات (به ویژه وقتی TKI نسل دوم برای درمان نجات‌بخش در دسترس نبود) همراه بود ولی نه در سایر مطالعات (که آنها در دسترس بودند).

استفاده از TKI نسل دوم (نیلوتینیب، داساتینیب) به عنوان درمان خط اول رویکرد پایشی را کمی تغییر داده است. انتظار می‌رود بیماران با ۶-۳ ماه درمان به پاسخ کامل سیتوژنتیک برسند. نرسیدن به این پاسخ با بقای عاری از بیماری، میزان ترانسفورماسیون و بقای بدتری همراه است. با این حال بقای ۵-۳ ساله در این بیماران همچنان بالاست و حدود ۹۰-۸۰٪ تخمین زده می‌شود که بهتر از زمانی خواهد بود که این بیماران تحت SCT آلوژن در همان زمان قرار می‌گرفتند. بنابراین این پاسخ بد به درمان یک پیام هشدار است اما مشخص نیست که آیا تغییر درمان به TKIهای دیگر پیامد طولانی را بهبود بخشد یا خیر؟

درمان فازهای بلاستیک و تسریع‌شده

بیماران در فاز بلاستیک یا تسریع‌شده با TKI، ترجیحاً نسل دوم یا سوم (داساتینیب، نیلوتینیب، بوسوتینیب، پوناتینیب) به تنهایی یا در ترکیب با شیمی‌درمانی درمان می‌شوند تا بار CML قبل از انجام SCT آلوژن کاهش یابد. میزان پاسخ با TKI تک‌دارویی از ۵۰-۳۰٪ در فاز تسریع‌شده و از ۳۰-۲۰٪ در فاز بلاستیک متفاوت است. در فاز بلاستیک پاسخ‌های سیتوژنتیک، به ویژه پاسخ‌های کامل سیتوژنتیک، گذرا و ناشایعند (۳۰-۱۰٪)، مطالعات TKI در ترکیب با شیمی‌درمانی ادامه دارد، تجربه عمومی نشان می‌دهد که استراتژی ترکیب TKI ـ شیمی‌درمانی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

میزان پاسخ و مدت آن و بقا را بهتر کرده است. در فاز بلاستیک لنفوئید CML، ترکیب شیمی‌درمانی ضد ALL با TKI منجر به پاسخ کامل ۷۰-۶۰ درصدی و بقای متوسط ۳-۲ سال شد (در مقایسه با پاسخ قبلی ۵۰-۴۰ درصدی و بقای متوسط ۱۸-۱۲ ماه). این موضوع به بسیاری بیماران اجازه می‌دهد تا در حداقل بار CML یا فاز مزمن ثانویه که با میزان علاج بالاتری همراه است، تحت عمل SCT آلوژن قرار گیرند. در فاز بلاستیک غیرلنفوئید CML، شیمی‌درمانی ضد AML در ترکیب با TKI منجر به میزان CR، ۵۰-۳۰ درصدی و بقای متوسط ۱۲-۹ ماه شد (در مقایسه با پاسخ قبل ۳۰-۲۰ درصدی و بقای متوسط ۵-۳ ماه). در فاز تسریع شده، پاسخ به TKI منفرد در وضعیت‌هایی که معیارهای فاز تسریعی نرم‌تر (softer) مدنظر بوده (مانند فرضیه تکامل به تنهایی، ترومبوسیتوز به تنهایی، اسپلنومگالی شدید یا مقاومت به هیدروکسی اوره، اما بدون شواهد درصد بلاست و بازوفیل بالا) محسوس بود. در فاز تسریع شده ترکیبات معمولاً شامل TKI با شیمی‌درمانی با شدت کم مانند دوز پایین سیتارابین، دوز پایین ایداروبیسین، دسیتابین، اینترفرون α هیدروکسی اوره یا سایر داروها هستند.

درمان‌های دیگر و توجهات درمانی خاص

اینترفرون α اینترفرون α قبل از سال ۲۰۰۰ یک درمان استاندارد بود. امروزه، در ترکیب با TKIها (یک رویکرد تحقیقاتی)، گاهی بعد از شکست CML با TKI، گاهی در بیماران حین حاملگی یا به عنوان بخشی از استراتژی‌های تحقیقاتی همراه با TKI برای ریشه‌کنی بیماری مولکولی باقیمانده در نظر گرفته می‌شود.

عوامل شیمی‌درمانی هیدروکسی اوره و بوسولفان به‌طور شایعی در گذشته استفاده می‌شدند. هیدروکسی اوره به عنوان یک داروی ایمن و اثربخش (با دوز روزانه ۱۰g-۰/۵) برای کاهش بار اولیه CML، درمان گذرا بین درمان‌های قطعی یا در ترکیب با TKIها برای به دست آوردن پاسخ سیتوژنتیک یا هماتولوژیک کامل باقیمانده است. بوسولفان اغلب در رژیم‌های آماده‌سازی SCT آلوژن به کار می‌رود. به علت عوارض آن (سرکوب میلوئید تأخیری، بیماری شبیه آدیسون، فیبروز قلبی و ریوی، میلوفیبروز)، امروزه تنها ندرتاً در درمان مزمن CML به کار می‌رود. دوز پایین سیتارابین، دیستابین، آنتراسیکلین‌ها، ۶- مرکاپتوپورین، ۶- تیوگوانین، تیوتپا، آناگرلید و داروهای دیگر در موارد CML متفاوت برای کنترل بار بیماری مفید هستند.

سایر درمان‌ها اسپلنکتومی گاهی برای بهتر کردن علائم اسپلنومگالی شدید و/یا هیپراسپلنیسم در نظر گرفته می‌شود. پرتوتابی به طحال به ندرت استفاده می‌شود (اگر بشود) که به علت عوارض و چسبندگی بعد از پرتوتابی است. لکوفرز در بیمارانی که با لکوسیتوز بسیار شدید و عوارض حاصل از لکوستاز تظاهر می‌یابند به ندرت استفاده می‌شود. تک دوزهای سیتارابین با دوز بالا یا دوزهای بالای هیدروکسی اوره، با درمان لیز تومور، ممکن است به همان اندازه مؤثر و کمتر آزاردهنده باشند.

توجهات ویژه زنان مبتلا به CML که حامله می‌شوند باید درمان TKI را فوراً قطع نمایند. از ۱۲۵ نوزاد متولد شده از زنان مبتلا به CML که درمان TKI را به محض آگاهی از حاملگی متوقف کردند، ۳ نوزاد با مالفورماسیون‌های کلیوی، اسکلتی و چشمی متولد شدند که بیان‌کننده تراتوژن بودن ناشایع ایماتینیب است. داده‌ها در مورد دیگر TKIها اندک یا صفر است. کنترل CML در حین حاملگی می‌تواند با لکوفرز برای لکوستاز شدیداً علامت‌دار در سه ماهه اول و سپس هیدروکسی اوره تا زمان زایمان درمان شود. گزارش‌هایی موردی (case report) از حاملگی‌های موفق و زایمان نوزاد طبیعی با درمان اینترفرون نوع α و مطالعات ثبت شده از ایمنی ترومبوسیتوز اساسی وجود دارد، اما اینترفرون α می‌تواند یک ضد عروق‌زایی (آنتی‌آنژیوژن) باشد و ممکن است خطر سقط خودبخودی را افزایش دهد.

بیماران تحت درمان با TKI ممکن است دچار اختلال کروموزومی در سلول‌های Ph منفی شوند. این موارد ممکن است نقص کروموزوم Y، تریزومی ۸، ۲۰q-، اختلال کروموزوم ۷ و یا غیره باشد. اکثر اختلالات کروموزومی در پیگیری‌ها به‌طور خودبه‌خود ناپدید می‌شوند و ممکن است نشان‌دهنده ناپایداری ژنتیکی سلول‌های ریشه‌ای هماتوپوئتیک باشند که بیمار را مستعد ابتلا به CML می‌کنند. به‌ندرت، اختلالات در برگیرنده کروموزوم‌های ۵ یا ۷ واقعاً کلونال هستند و به سندرم میلودیسپلاستیک یا

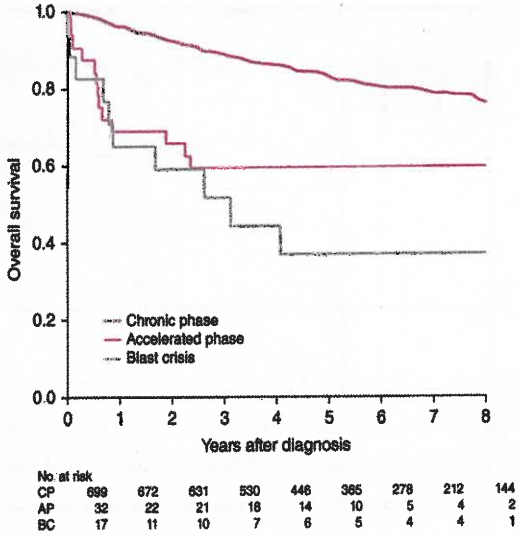
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

لوسمی میلوئید حاد تبدیل می‌شوند. تصور می‌شود این، بخشی از سیر طبیعی بیمارانی باشد که در آنها CML سرکوب می‌شود و به اندازه کافی زنده هستند تا دچار بدخیمی‌های دیگر هماتولوژیک شوند.

جنبه‌های جهانی لوسمی میلوئید مزمن

معاینه فیزیکی معمول و تست‌های خونی در ایالات متحده و کشورهای پیشرفته منجر به تشخیص زودرس CML در بیشتر بیماران می‌شود. حدود ۷۰-۵۰٪ بیماران مبتلا به CML به‌طور تصادفی تشخیص داده می‌شوند و بیمار پرخطر CML که توسط مدل‌های پروگنوستیک تعریف می‌شود (مانند گروه‌های خطر Sokal) تنها در ۲۰-۱۰٪ بیماران یافت می‌شوند. این وضعیت مشابه آنچه در کشورهای در حال توسعه است نمی‌باشد (مانند هند، چین، کشورهای آفریقایی، خاورمیانه) چراکه در آنها بیشتر بیماران پس از ارزیابی برای علائم تشخیص داده می‌شوند و با بار بالای تومور مانند اسپلنومگالی شدید و فازهای پیشرفته CML تظاهر می‌یابند (CML پرخطر در ۵۰-۳۰٪ تأیید شده است). بنابراین پروگنوز این بیماران با درمان TKI ممکن است بدتر از تجربیات منتشر شده باشد.

هزینه بالای درمان TKI (هزینه سالانه ۱۴۰-۹۰ هزار دلار در ایالات متحده، در سایر کشورها کمتر اما متغیر است) استطاعت عمومی چنین درمانی را مشکل کرده است. با وجود اینکه نفوذ درمانی در ملت‌هایی که هزینه درمان یک دغدغه نیست (مانند سوئد، اتحادیه اروپا) بالاست اما می‌تواند در سایر کشورها حتی در کشورهای پیشرفته مانند ایالات متحده کمتر باشد، چراکه در آن، هزینه‌های پرداختی توسط خود مردم (out of pocket) در گروهی از بیماران بازدارنده هستند (شاید ۲۰-۱۰ درصد). براساس فروش جهانی ایماتینیب و خیریه‌های ارائه‌دهنده داروی رایگان تخمین زده می‌شود که کمتر از ۳۰٪ بیماران با ایماتینیب (یا TKIهای دیگر) به صورت مستمر درمان می‌شوند. با وجودی که بقای ۱۰ ساله در CML در مطالعات تک مؤسسه‌ای (مانند مرکز سرطان اندرسون) ۸۵٪ است، در مطالعات ملی در کشورهای دارای استطاعت TKI (سوئد) (شکل‌های ۲-۱۳۳ و ۳-۱۳۳) یا مطالعات اسپانسر شده توسط شرکت (که همه بیماران در تمام طول درمان به TKI دسترسی داشتند)، بقای جهانی تخمین زده شده ۱۰ ساله، حتی ۱۲ سال پس از معرفی درمان



شکل ۳-۱۳۳. بقا در فازهای مزمن (CP)، تسریع‌شده (AP) و کریزبلاستی (BC) در CML در مطالعه براساس جمعیت ثبت ملی سوئد. موارد فاز بلاستیک و تسریع‌شده، تظاهر نوپدید هستند. پی‌آمد مطلوب با فاز بلاستیک نوپدید ممکن است به علت استفاده از ۲۰٪ یا بیشتر بلاست برای تعریف فاز بلاستیک باشد.

TKI، احتمالاً کمتر از ۵۰٪ است. داده‌های نظارت، اپیدمیولوژی و نتایج نهایی (SEER[1]) از ایالات متحده بقای ۵ ساله ۶۰٪ را در حوزه TKI گزارش کرد.

هزینه کنونی بالای درمان با TKI دو توجه اضافی را مدنظر قرار می‌دهد. نخست مسیرهای درمانی و گایدلاین‌های درمانی در کشورهایی است که TKI توسط بیماران یا سیستم مراقبت سلامت استطاعت خریده شدن ندارند. در این شرایط تمایل مسیرها به سمت توصیه SCT آلوژن به عنوان درمان خط اول علیرغم مرگ‌ومیر و عوارض همراه است (هزینه ۵۰-۳۰ هزار دلار). دوم انتخاب TKI به عنوان خط اول است وقتی که ایماتینیب به شکل ژنریک در دسترس قرار گرفته است (با هزینه سالانه امیدوارکننده مثلاً ۱۰-۲ هزار دلار). این موضوع به داده‌های حاصل از مطالعات تصادفی شده TKI نسل دوم در مقابل ایماتینیب در ارتباط با پیامد طولانی، به ویژه بقای آنها بستگی دارد اما همچنین وابسته به بقای عاری از بیماری و بقای عاری از ترانسفورماسیون است.

1- the surveillance, epidemiology, and end results (SEER)

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

۱۳۴ بدخیمی‌های سلول‌های لنفوئیدی

Dan L. Longo

بدخیمی‌های سلول‌های لنفوئیدی از انواع با رشد بسیار آهسته و تدریجی تا انواع بسیار تهاجمی متغیر هستند. این سرطان‌ها از سلول‌های دستگاه ایمنی در مراحل مختلف تمایز منشأ گرفته و منجر به پیدایش یافته‌های وسیع مورفولوژیک، ایمونولوژیک و بالینی می‌گردند. پیشرفت دانسته‌های بشری از سیستم ایمنی طبیعی انسان، راه شناخت بهتر این اختلالات را فراهم ساخته است.

برخی از بدخیمی‌های لنفوئیدی تقریباً همیشه خود را به صورت لوسمی (درگیری اولیه مغز استخوان و خون) نشان داده، در حالی‌که سایر موارد تقریباً همیشه به صورت لنفوم (تومورهای توپر سیستم ایمنی) دیده می‌شوند. بااین‌حال، برخی از تومورهای لنفوئیدی وجود دارند که به صورت لنفوم یا لوسمی تظاهر می‌کنند. از این گذشته، امکان تغییر الگوی بیماری در طول مدت بیماری نیز وجود دارد. تغییر مذکور، بیشتر مواقع در بیماری مشاهده می‌گردد که ظاهراً به لنفوم مبتلا بوده و سپس در طی بیماری دچار تظاهرات لوسمی می‌شود.

بیولوژی بدخیمی‌های لنفوئیدی: مفاهیم طبقه‌بندی بدخیمی‌های لنفوئیدی توسط WHO

طبقه‌بندی بدخیمی‌های لنفوئیدی در طول قرن بیستم شکل گرفت. در ابتدا لنفوم از لوسمی تفکیک شد و سپس برای هریک طبقه‌بندی جداگانه‌ای بوجود آمد. لوسمی‌ها در ابتدا بر اساس متوسط بقاء مبتلایان به دو گونه حاد و مزمن طبقه‌بندی شدند. لوسمی مزمن به سادگی از لحاظ مورفولوژی و براساس ریشه میلوئید یا لنفوئید تقسیم شد. با این حال، طیفی از بیماری‌ها که در گذشته همه را لوسمی لنفوئید مزمن می‌نامیدند آشکار گشته است (جدول ۱-۱۳۴). لوسمی‌های حاد معمولاً به عنوان بدخیمی‌های سلول‌های بلاست با شاخص‌های متمایزکننده اندک در نظر گرفته می‌شدند. با دسترسی به رنگ‌آمیزی سیتوشیمی، توانایی تقسیم‌بندی آن به دو گروه بدخیمی‌های میلوئید و لوسمی حاد سلول‌های لنفوئیدی امکان‌پذیر شد. لوسمی حاد سلول‌های لنفوئیدی توسط گروه فرانسوی - آمریکایی - بریتانیایی (FAB) بر اساس مشخصات‌مورفولوژی سلولی به زیرگروه‌هایی تقسیم‌بندی گردیده است (جدول ۲-۱۳۴). بر اساس این سیستم، بدخیمی لنفوئیدی متشکل از سلول‌های بلاست کوچک یک شکل (لوسمی لنفوبلاستیک حاد معمول کودکان) تحت عنوان L1، بدخیمی لنفوئیدی با سلول‌های بزرگتر و اندازه‌های متفاوت تحت عنوان L2، بدخیمی لنفوئیدی با سلول‌های یک شکل حاوی سیتوپلاسم بازوفیل و گاهی اوقات واکوئل‌دار به عنوان L3 (مثل سلول لنفوم بورکیت معمول) نام گرفت. در عین حال، لوسمی‌های حاد سلول‌های لنفوئیدی براساس ناهنجاری‌های ایمنولوژیک (یعنی سلول T در مقابل سلول B) و ناهنجاری‌های سیتوژنتیک، به زیرگروه‌های دیگری تقسیم گردیدند (جدول

جدول ۱-۱۳۴ اختلالات لنفوئید که ممکن است به صورت «لوسمی مزمن» ظاهر شده و با لوسمی لنفوئید مزمن سلول B اشتباه شوند.

- لنفوم فولیکولار
- لنفوم منطقهٔ حاشیه‌ای طحال
- لنفوم منطقهٔ حاشیه‌ای گره لنفاوی
- لنفوم سلول Mantle
- لوسمی سلول مودار
- لوسمی پرولنفوسیتیک (سلول B یا T)
- لنفوم لنفوپلاسموسیتیک
- سندرم سزاری
- لنفوم / لوسمی پیشروندهٔ سلول T بالغین

جدول ۲-۱۳۴ طبقه‌بندی لوسمی لنفوئید حاد (ALL)

زیرگروه ایمونولوژیک	٪ موارد	طبقه‌بندی FAB	ناهنجاری سیتوژنیک
Pre-B ALL	۷۵	L_1, L_2	t(4;11),t(9;22),t(1;19)
T-cell ALL	۲۰	L_1, L_2	14q11 یا 7q34
B-cell ALL	۵	L_3	t(8;22),t(8;14),t(2;8)

اختصارات: FAB: French-American-British classification

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

۲-۱۳۴). زیرگروه‌های سیتوژنتیک اصلی شامل t(9;22) (برای مثال، لوسمی لنفوبلاستیک حاد باکروموزوم فیلادلفیا) و t(8;14) در L3 یا لوسمی بورکیت می‌باشند.

در اوایل قرن بیستم، از طریق شناسایی سلول‌های Sternberg-Reed، لنفوم غیرهوجکین از بیماری هوجکین تمایز یافت. طبقه‌بندی بافت شناختی لنفوم‌های غیر هوجکین یکی از بحث‌انگیزترین مباحث در سرطان‌شناسی[1] بوده است. سیستم‌های ایمونولوژیک ناکامل جایگزین سیستم‌های مورفولوژیک ناکامل شدند و بازآفرینی ضعیف تشخیص، مانع پیشرفت آنها شد. در سال ۱۹۹۹ با گرد هم آمدن صاحبنظران در بخش‌های انکولوژی بالینی و هماتوپاتولوژی، سیستم طبقه‌بندی WHO برای بدخیمی‌های لنفوئید طراحی گردید. طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی در مورد بدخیمی‌های لنفوئید، براساس اطلاعات مورفولوژیک، بالینی، ایمونولوژیک و ژنتیکی بوده، تلاش می‌کند تا لنفوم‌های غیرهوجکینی و سایر بدخیمی‌های لنفوئیدی را به گروههای بالینی/ پاتولوژیکی تقسیم نماید که از لحاظ بالینی و درمانی با هم مرتبط باشند. سیستم مذکور در جدول ۳-۱۳۴ منعکس شده است. سیستم فوق، ارزش بالینی داشته و قدرت تشخیصی آن بیش از انواع قبلی است. تقسیم‌بندی بدخیمی‌های لنفوئیدی گسترده می‌باشند. با این وجود جدول ۳-۱۳۴ دربرگیرنده آن دسته از بدخیمی‌ها است که حداقل در یک درصد بیماران دیده می‌شوند. زیرگروه‌های اختصاصی لنفوم‌ها جداگانه شرح داده شده‌اند. **لنفوم‌هایی که در کمتر از یک درصد از بیماران با بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو رخ می‌دهند در فصل ۱۳۵e و لنفوم‌های مرتبط با عفونت HIV در فصل ۲۲۶ مورد بحث قرار گرفته‌اند.**

نکات کلی مربوط به بدخیمی‌های لنفوئیدی

سبب‌شناسی و اپیدمیولوژی

شیوع نسبی بدخیمی‌های لنفوئید مختلف در شکل ۱-۱۳۴ نشان داده شده است. لوسمی لنفوئید مزمن (CLL) شایعترین شکل لوسمی در کشورهای غربی بوده که اغب در بزرگسالان مسن دیده می‌شود و وقوع آن در کودکان بسیار نادر است. در سال ۲۰۱۴، ۱۵,۷۲۰ بیمار جدید در ایالات متحده شناسایی شدند، البته به دلیل مدت طولانی بقاء بیماران، شیوع کلی آن بسیار بیشتر است. شیوع CLL در مردان بیش از زنان بوده و در افراد سفیدپوست نسبت به افراد سیاه‌پوست بیشتر دیده می‌شود. این بدخیمی در آسیا نادر است. عوامل بیماریزایی CLL معمول ناشناخته‌اند.

برخلاف CLL، لوسمی لنفوئیدی حاد (ALL) نوع سرطان غالب در سنین کودکی و نوجوانی است. L3 یا لوسمی بورکیت، اغلب در کودکان کشورهای در حال توسعه شایع است و به نظر می‌رسد با ابتلا به عفونت ویروس اپشتین ـ بار (EBV) در شیرخوارگی مرتبط باشد. به هرحال، علت انواع شایع تر ALL نامعلوم است. ALL کودکان اغلب در گروه‌های اقتصادی ـ اجتماعی بالا رخ می‌دهد. مبتلایان به تریزومی ۲۱ (سندرم داون) در معرض خطر بالای ابتلا به لوسمی لنفوئیدی حاد دوران کودکی (ALL دوران کودکی) و نیز لوسمی میلوئید حاد هستند. مواجهه با پرتوتابی پرانرژی در اوایل دوران کودکی خطر ابتلا به لوسمی لنفوئیدی حاد سلول T را افزایش می‌دهد.

بیماریزایی ALL در بزرگسالان نیز در ابهام قرار دارد. وقوع ALL در دوران میانسالی نامعمول بوده و با افزایش سن، خطر ابتلا بیشتر می‌گردد؛ با این وجود، لوسمی میلوئید حاد هنوز هم در سنین پیری بسیار شایع است. عوامل محیطی شامل تماس‌های خاص صنعتی، تماس با مواد شیمیایی کشاورزی، و سیگار، می توانند خطر بروز ALL در بزرگسالان را افزایش دهند. در سال ۲۰۱۴ در ایالات متحده ۶۰۲۰ نفر مبتلا به ALL و ۱۸,۸۶۰ نفر مبتلا به AML تشخیص داده شدند.

کثرت شواهد، نشان‌دهندهٔ سلول B به عنوان منشأ بیماری هوجکین هستند. بروز بیماری هوجکین نسبتاً ثابت بوده، ۹,۱۹۰ مورد جدید در سال ۲۰۱۴، در ایالات متحده آمریکا شناسایی شد. این بیماری در افراد سفیدپوست به مراتب شایع تر از افراد سیاه‌پوست دیده می‌شود و مردان بیشتر از زنان مبتلا می‌شوند. الگوی توزیع دوگانه در سن تشخیص مشاهده می‌شود که در آن، قله‌های بروز بیماری مربوط به دههٔ ۲۰ و دههٔ ۸۰ زندگی می‌باشد. بعضی از مواردی که در افراد مسن به عنوان بیماری هوجکین گزارش می‌شوند، در واقع بیماری‌هایی مانند لنفوم آنا پلاستیک با سلول بزرگ و لنفوم‌های سلول‌های B غنی از سلول T هستند که ظاهر[2] مشابهی دارند. در ایالات متحده اکثر موارد شناسایی شده در سنین جوانی، مبتلا به نوع ندولار اسکلروزان بیماری

1- oncology

2- appearance

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۳-۱۳۴ طبقه‌بندی WHO برای بدخیمی‌های لنفوئیدی

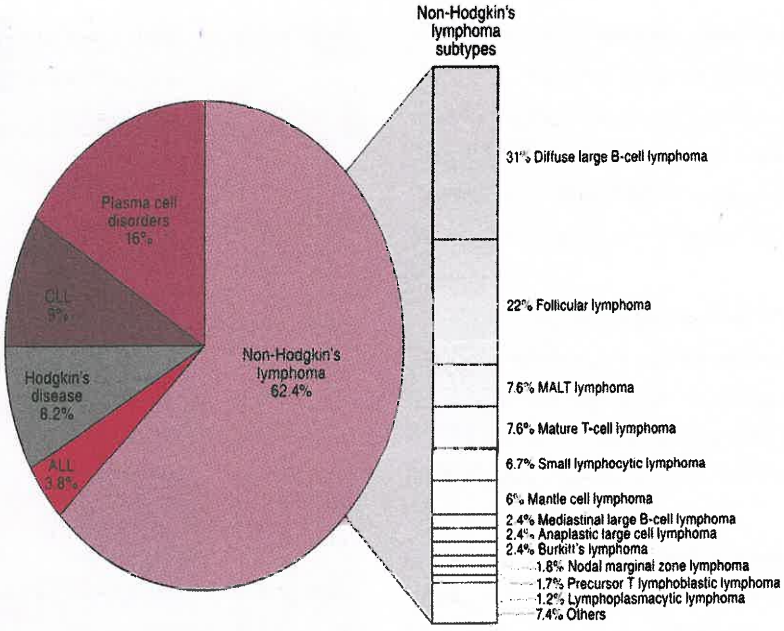
سلول B	سلول T	بیماری هوجکین
نئوپلاسم پیش‌ساز سلول B لنفوم/ لوسمی لنفوبلاستیک پیش‌ساز B (لوسمی لنفوبلاستیک حاد پیش‌ساز سلول B) شامل زیرگروه‌ها با اختلالات ژنتیک مکرر	نئوپلاسم پیش‌ساز سلول T **لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک پیش‌ساز T (لوسمی لنفوبلاستیک حاد پیش‌ساز سلول T)**	بیماری هوجکین گرهی با برتری لنفوسیت
نئوپلاسم سلول B بالغ (محیطی) **لوسمی لنفوسیتیک مزمن B / لنفوم لنفوسیتیک کوچک** لوسمی پرولنفوسیتیک سلول B **لنفوم لنفوپلاسماسیتیک (ماکروگلبولینمی والدنشتروم)** لنفوم سلول B حاشیه‌ای طحال (± لنفوسیت‌های ویلوس) لوسمی سلول مودار **میلوم پلاسماسل / پلاسماسیتوم** **لنفوم سلول B خارج گرهی منطقهٔ حاشیه‌ای نوع MALT** **لنفوم سلول Mantle** **لنفوم فولیکولار** **لنفوم سلول B منطقهٔ حاشیه‌ای گره لنفاوی (± سلول B مونوسیتوئید)** **لنفوم منتشر سلول B بزرگ (شامل زیرگروه‌ها)** **لنفوم بورکیت / لوسمی سلول بورکیت** لنفوم اولیه مدیاستن سلول B بزرگ لنفوم پلاسما بلاستیک لنفوم افیوژن اولیه لنفوم سلول B بزرگ در بیماران کاستلمن چندمرکزی HHV-8+ لنفوم سلول B بزرگ داخل عروقی لنفوم سلول B بزرگ ALK+	نئوپلاسم سلول T بالغ (محیطی) لوسمی پرولنفوسیتیک سلول T لوسمی لنفوسیتیک گرانولار سلول T لوسمی تهاجمی سلول NK لوسمی/ لنفوم سلول T بزرگسالان (HTLV-1+) لنفوم سلول NK/T خارج گرهی، نوع بینی لنفوم سلول T نوع انتروپاتی لنفوم سلول T کبدی طحالی سلول γδT لنفوم سلول T زیرجلدی مشابه پانیکولیت مایکوزیس فونگوئید / سندرم سزاری لنفوم آناپلاستیک سلول درشت، نوع جلدی اولیه **لنفوم سلول T محیطی، طبقه‌بندی نشده (NOS)** لنفوم سلول T آنژیوایمونوبلاستیک **لنفوم آناپلاستیک سلول درشت، ALK+** لنفوم سلول γδT پوستی اولیه	بیماری هوجکین کلاسیک بیماری هوجکین با اسکلروز ندولر بیماری هوجکین کلاسیک با فراوانی لنفوسیت بیماری هوجکین با سلول‌های مختلط بیماری هوجکین با کمبود لنفوسیت

هوجکین هستند. در مقابل، در افراد مسن، مبتلایان به HIV و بیماران کشورهای جهان سوم نوع غالب، بیماری هوجکین با سلول‌های مختلط[1] یا بیماری هوجکین همراه با کمبود لنفوسیتی[2] می‌باشد. عفونت با HIV عامل خطرسازی در ایجاد بیماری هوجکین محسوب می‌شود. همچنین رابطه‌ای بین عفونت با EBV و بیماری هوجکین گزارش شده است.

تکثیر یک یا چند دودمانی سلول‌های آلوده به EBV در ۴۰-۲۰٪ بیماران مبتلا به هوجکین باعث ارائه پیش‌فرض نقش این ویروس در ایجاد بیماری هوجکین شده است. با این وجود، این مطلب هنوز به‌طور قاطع ثابت نشده است.

1- mixed cellularity 2- lymphocyte depleted

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۳۴. شیوع نسبی بدخیمی‌های لنفوئید.

به دلایل ناشناخته، بیماری لنفوم غیر هوجکین، بین سال‌های ۱۹۵۰ تا اواخر دهه ۱۹۹۰، به میزان ۴٪ در سال در ایالات متحده و ۸-۲٪ در سال در کل دنیا افزایش یافته است. میزان بروز این بیماری طی چند سال گذشته کاهش یافته است. در سال ۲۰۱۴ تقریباً ۷۰,۸۰۰ مورد جدید لنفوم غیر هوجکین در ایالات متحده و نزدیک به ۳۶۰,۰۰۰ مورد جدید در سراسر دنیا گزارش گردیده است. این نوع لنفوم در افراد مسن شایع تر بوده و در مردان بیشتر دیده می‌شود. نقص ایمنی اولیه یا ثانویه، عامل مستعدکننده وقوع لنفوم غیرهوجکین به شمار می‌آید. این موارد شامل ابتلا به HIV، افراد دریافت‌کننده پیوند اعضاء و نقص ایمنی ارثی، سندرم سیکا[1]، و آرتریت روماتوئید می‌شوند.

بروز لنفوم غیرهوجکین و الگوی تظاهر انواع آن از لحاظ جغرافیایی متفاوت است. لنفوم سلول T در آسیا بیش از کشورهای غربی دیده می‌شود، در حالی‌که برخی انواع لنفوم‌های سلول B مانند لنفوم فولیکولار، در کشورهای غربی از شیوع بالاتری برخوردار هستند. نوعی خاص از لنفوم غیرهوجکین به نام لنفوم سلول NK/T مرکز عروقی بینی وجود دارد که از لحاظ جغرافیایی با شیوع بیشتر در مناطق جنوبی آسیا و بخشی از آمریکای لاتین دیده می‌شود. نوع دیگری از لنفوم غیرهوجکین وجود دارد که همراه با عفونت ناشی از ویروس لنفوتروپیک سلول T انسانی -۱ (HTLV-1) بوده و بخصوص در جنوب ژاپن و کارائیب دیده می‌شود **(فصل ۲۲۵e)**.

تعدادی از عوامل محیطی در وقوع لنفوم غیرهوجکین مقصّر دانسته شده‌اند که از آن جمله می‌توان به عوامل عفونت‌زا، تماس با مواد شیمیایی و درمان‌های طبی اشاره کرد. مطالعات متعددی وجود دارد که نشان‌دهندهٔ رابطه بین مواد شیمیایی کشاورزی با افزایش بروز لنفوم غیرهوجکین می‌باشند. بیماران تحت درمان هوجکین ممکن است دچار لنفوم غیرهوجکینی شوند؛ مشخص نیست که این امر ناشی از درمان است و یا خود بیماری اولیه. به هر تقدیر، تعدادی از لنفوم‌های غیرهوجکین با عوامل عفونی مرتبط هستند **(جدول ۴-۱۳۴)**. HTLV-I باعث آلودگی سلول T شده و به‌طور مستقیم باعث ایجاد لنفوم سلول T بالغین (ATL)، در تعداد محدودی از بیماران می‌شود. خطر تجمعی وقوع لنفوم در این افراد، در طول زندگی به ۲/۵٪ می‌رسد. ویروس از طریق لنفوسیت‌های آلودهٔ خورده‌شده توسط کودکانی که از

1- sicca syndrome

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

جدول ۴-۱۳۴ عوامل عفونی مرتبط با ایجاد بدخیمی‌های لنفوئید

عوامل عفونی	بدخیمی لنفوئید
ویروس اپشتین ـ بار	لنفوم بورکیت لنفوم پس از پیوند عضو لنفوم سلول B درشت اولیه منتشر در CNS بیماری هوجکین لنفوم خارج گرهی سلول NK /T، نوع بینی
HTLV-I	لنفوم / لوسمی سلول T بزرگسالان
HIV	لنفوم منتشر سلول B بزرگ لنفوم بورکیت
HCV	لنفوم لنفوپلاسماسیتیک
هلیکوباکتر پیلوری	لنفوم MALT معده
ویروس هرپس انسانی ۸	لنفوم تراوش اولیه (لنفوم افیوژن اولیه) بیماری چندکانونی کاستلمن

شیر مادران آلودهٔ خود تغذیه می‌کنند، از طریق انتقال خون و یا آمیزش جنسی انتقال می‌یابد. سن میانگین بیماران مبتلا به ATL در حدود ۵۶ سال بوده که نشان‌دهندهٔ دورهٔ نهفتهٔ طولانی بیماری می‌باشد. HTLV-1 همچنین عامل بیماری پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری می‌باشد؛ این اختلال عصبی نسبت به لنفوم اندکی شایع‌تر بوده، دوره نهفتگی کوتاه‌تری دارد و در اثر آلودگی با ویروس به علت انتقال خون رخ می‌دهد (فصل ۲۲۵e).

همراهی عفونت EBV با لنفوم بورکیت در آفریقای مرکزی و لنفوم غیرهوجکین مهاجم در افراد مبتلا به نقص ایمنی در کشورهای غربی دیده شده است. اکثریت موارد لنفوم اولیهٔ سیستم عصبی مرکزی با عفونت EBV ارتباط دارند. عفونت با EBV ارتباط قوی با وقوع لنفوم سلول NK/T خارج گرهی بینی در آسیا و آمریکای جنوبی دارد. ابتلا به HIV عامل مساعدکنندهٔ بروز لنفوم غیرهوجکین سلول B مهاجم می‌باشد. این حالات می‌تواند به دلیل عرضهٔ بیش از حد IL-6 توسط ماکروفاژهای آلوده باشد. آلودگی معده با هلیکوباکتر پیلوری (HP)، زمینه‌ساز وقوع لنفوم معده MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) می‌باشد. پسرفت MALT بعد از ریشه‌کن نمودن هلیکوباکتر پیلوری با درمان آنتی‌بیوتیکی این نظریه را تأیید می‌کند. باکتری باعث تغییر لنفوسیت‌ها و تولید لنفوم نمی‌شود، بلکه پاسخ ایمنی گسترده‌ای نسبت به باکتری پدید آمده و تحریک آنتی‌ژنی مزمن به بروز نئوپلازی منجر می‌شود. لنفوم MALT پوست ممکن است با عفونت‌های ناشی از گونه‌های بورلیا، لنفوم MALT در چشم‌ها با کلامیدوفیلا پسیتاسی[1]، و در رودهٔ باریک با کمپیلوباکتر ژژونی مرتبط باشند.

عفونت مزمن با ویروس هپاتیت C با وقوع لنفوم لنفوپلاسماسیتیک مرتبط می‌باشد. ویروس هرپس انسانی نوع ۸ نیز با لنفوم تراوش اولیه[2] در بیماران مبتلا به عفونت HIV و بیماری چند کانونی کاستلمن (آدنوپاتی گسترده با تظاهرات بالینی سیستمیک مانند تب، احساس کسالت، کاهش وزن) در ارتباط است.

علاوه بر عوامل عفونی، تعدادی از بیماری‌ها یا عوامل محیطی دیگر نیز وجود دارند که عامل مساعدکننده ایجاد لنفوم محسوب می‌شوند (جدول ۵-۱۳۴).

ایمنی‌شناسی

تمامی سلول‌های لنفوئیدی از یک پیش‌ساز خونی مشترک منشأ می‌گیرند که به رده‌های لنفوئید، میلوئید، اریتروئید، مونوسیت و مگاکاریوسیت تبدیل می‌شوند. سلول مذکور، ابتدا از طریق فعال‌سازی مرحله‌ای یک عده عوامل نسخه‌برداری، به ردهٔ لنفوئید متعهّد شده، و سپس به سلول‌های B یا T تمایز می‌یابد. در حدود ۷۵٪ کل لوسمی‌های لنفوئیدی و

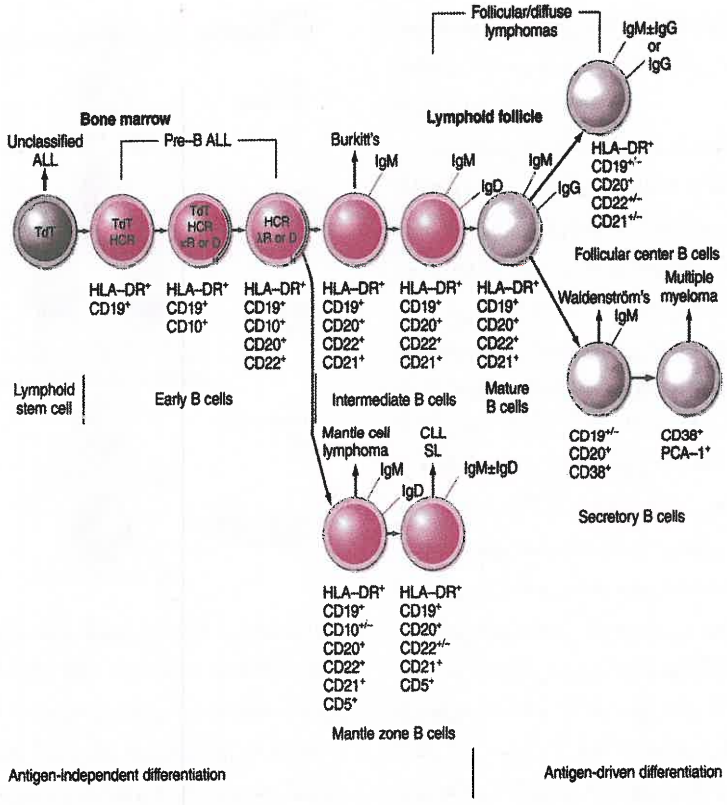
جدول ۵-۱۳۴ بیماری‌ها یا مواجهاتی که با افزایش خطر وقوع لنفوم بدخیم همراه هستند

بیماری نقص ایمنی ارثی	بیماری‌های خودایمنی
سندرم کلاین فلتر	سندرم شوگرن
سندرم چدیاک ـ هیگاشی	اسپروی سلیاک
سندرم آتاکسی ـ تلانژکتازی	آرتریت روماتوئید و SLE
سندرم ویسکوت ـ آلدریچ	تماس با دارو یا عوامل شیمیایی
بیماری نقص ایمنی متغیر شایع	فنی‌توئین
بیماری‌های نقص ایمنی اکتسابی	دیگوکسین
سرکوب ایمنی درمانزاد	علف‌کش‌های فنوکسی (phenoxyherbicides)
عفونت با HIV-1	پرتوتابی
هیپوگاما گلبولینمی اکتسابی	سابقه شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی

1- chlamidophila psittaci

2- primary effusion lymphoma

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

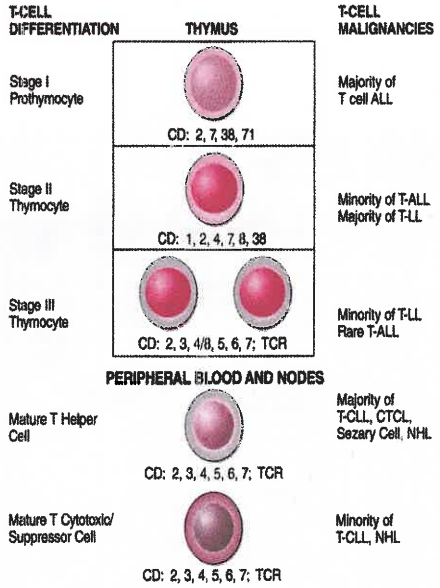


شکل ۲-۱۳۴. روند تمایز طبیعی سلول B و ارتباط آن با لنفوم‌های سلول B. HLA-DR، CD19,CD38,CD5,CD22,CD21,CD20 و CD10 و شاخص‌های سلولی مورد استفاده در افتراق مراحل تکامل سلولی هستند. ترانسفراز انتهایی (TdT) نوعی آنزیم سلولی است. بازآرایی ژن زنجیره سنگین ایمونوگلبولین (HCR) و بازآرایی زنجیره سبک یا افتادگی ژنی (D یا λR و D یا κR) در مراحل اولیه تکامل سلول B ایجاد می‌شود. در شکل فوق به‌طور تقریبی مرحله طبیعی تمایز سلولی مرتبط با لنفوم‌های خاص به نمایش درآمده است. ALL= لوسمی لنفوئید حاد؛ CLL= لوسمی لنفوئید مزمن؛ SL= لنفوم لنفوسیتیک کوچک.

۹۰٪ کل لنفوم‌ها از سلول B منشأ می‌گیرند. هنگامی که یک سلول شروع به بازآرایی ژن‌های ایمونوگلبولین خود می‌کند، در واقع به ایجاد سلول B متعهّد شده است. توالی تغییرات سلولی، از جمله تغییر در فنوتیپ سطحی سلول، که نماینده تکامل طبیعی سلول B است، در شکل ۲-۱۳۴ نشان داده شده است. یک سلول به محض مهاجرت به تیموس و بازآرایی ژن‌های گیرندهٔ آنتی‌ژن سلول T، به تمایز به سلول T متعهد می‌شود. توالی وقایعی که مشخص‌کنندهٔ تکامل سلول T می‌باشند، در شکل ۳-۱۳۴ دیده می‌شود.

اگرچه بدخیمی‌های لنفوئیدی، اغلب فنوتیپ سطح سلول‌های لنفوئیدی را در مراحل خاصی از تمایز حفظ می‌کنند اما اطلاعات مذکور، اهمیّت اندکی دارند. به اصطلاح مرحلهٔ تمایز یک لنفوم بدخیم، پیش‌بینی‌کنندهٔ سیر طبیعی بیماری نیست. به عنوان مثال، از لحاظ بالینی مهاجم‌ترین لوسمی لنفوئیدی، لوسمی بورکیت است که دارای فنوتیپ سلول B بالغ پوشیده از IgM در مرکز یک فولیکول می‌باشد. لوسمی‌های دارای فنوتیپ ایمونولوژیک سطحی سلول‌های ابتدایی‌تر (مانند pre-B ALL, CD10+)، از تهاجم کمتری برخوردار بوده و پاسخ درمانی بهتری نسبت به سلول‌های به ظاهر "بالغ‌تر" مانند لوسمی سلول بورکیت نشان می‌دهند. علاوه بر این مرحله ظاهری تمایز سلول بدخیم، بیانگر مرحلهٔ وقوع ضایعه ژنتیکی مولد بدخیمی نیست. به عنوان مثال، لنفوم فولیکولار دارای فنوتیپ سطحی یک سلول مرکز فولیکولی است، اما جابجایی کروموزومی شاخص آن، یعنی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۳-۱۳۴. روند تمایز طبیعی سلول T و ارتباط آن با لنفوم‌های سلول T. CD1، CD2، CD3، CD4، CD5، CD6، CD7، CD8، CD38، CD71، شاخص‌های سلولی مورد استفاده در افتراق مراحل تکاملی هستند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T (TCR) در تیموس دچار بازآرایی می‌شوند و سلول‌های T بالغ به گره‌های لنفاوی و خون محیطی مهاجرت می‌کنند. NHL= لنفوم غیرهوجکین، T-CLL= لوسمی لنفوئید مزمن سلول T، CTCL= لنفوم سلول T پوستی، ALL= لوسمی لنفوئید حاد، T-ALL= ALL سلول T، T-LL= لنفوم لنفوبلاستیک سلول T.

t(14;18) که باعث قرارگرفتن ژن ضد آپوپتوزی bcl-2 در کنار ژن زنجیرهٔ سنگین ایمونوگلبولین می‌شود (به ادامه نگاه کنید)، می‌بایست در اوایل سیر تکاملی و به منزلهٔ خطایی در فرآیند بازآرایی ژن ایمونوگلبولین رخ داده باشد. علت اینکه مراحل متوالی که منجر به تغییرات بدخیمی می‌شوند، در مرحلهٔ تمایز به یک سلول مرکز فولیکولی ظاهر می‌گردند، مشخص نیست.

ارزش اصلی تعیین فنوتیپ سطح سلول، کمک به تشخیص افتراقی تومورهای لنفوئیدی بوده که از لحاظ نمای موجود زیر میکروسکوپ نوری مشابه هستند. به عنوان مثال هیپرپلازی خوش‌خیم فولیکولی ممکن است شبیه به لنفوم فولیکولی باشد. با این وجود، اثبات این مسئله که تمامی سلول‌ها دارای ایزوتیپ زنجیرهٔ سبک ایمونوگلبولینی یکسان هستند، قویاً نشان می‌دهد که تودهٔ سلولی مذکور نوعی تکثیر دودمانی است و واکنش چنددودمانی نسبت به تحریک خارجی نمی‌باشد.

بدخیمی‌های سلول‌های لنفوئیدی با گروهی از ناهنجاری‌های ژنتیکی عودکننده مرتبط می‌باشند. با اینکه هنوز ناهنجاری‌های ژنتیکی اختصاصی برای شناسایی تمام زیرگروههای بدخیمی‌های لنفوئیدی شناسایی نشده ولی تصور می‌شود که این ناهنجاری‌ها وجود داشته باشند. ناهنجاری‌های ژنتیکی را می‌توان در سطوح مختلف ژنی از جمله تغییرات واضح کروموزومی (جابجایی‌ها، اتصالات یا افتادگی‌ها)، بازآرایی برخی از ژن‌های خاص که ممکن است در مطالعات سیتوژنتیک قابل مشاهده باشند یا نباشند، و بیان زیاد، بیان کم، یا جهش انکوژن‌های خاص، شناسایی کرد. تغییرات پدید آمده در بیان ژنی یا جهش در اونکوژن‌های خاص بسیار مهم هستند. در بسیاری از لنفوم‌ها جابجایی‌های متعادل کروموزومی وجود دارند که ژن‌های گیرندهٔ آنتی‌ژنی، ژن‌های ایمونوگلوبین مستقر بر روی کروموزوم ۲، ۱۴ و ۲۲ در سلول‌های B؛ و ژن‌های گیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول T مستقر بر روی کروموزوم ۷ و ۱۴ در سلول‌های T را شامل می‌شوند. بازآرایی قطعات کروموزومی که موجب ایجاد گیرنده‌های بالغ آنتی‌ژنی می‌شوند، یک جایگاه آسیب‌پذیر در برابر نوترکیبی نابه‌جا را پدید می‌آورند. سلول‌های B استعداد بیشتری برای کسب جهش در دورهٔ بلوغ خود در مراکز زایا دارند. تولید آنتی‌بادی با میل ترکیبی بیشتر، به‌وقوع جهش‌هایی در ژن‌های نواحی متغیر، در مراکز زایا بستگی دارد. سایر ژن‌های غیرایمونوگلبولین مانند bcl-6 نیز ممکن است دچار جهش‌های اکتسابی شوند.

در رابطه با لنفوم منتشر سلول بزرگ B، جابجایی t(14;18)، در حدود ۳۰٪ از بیماران دیده می‌شود که باعث بیان بیش از حد ژن bcl-2 مستقر بر روی کروموزوم ۱۸ می‌گردد. سایر بیماران فاقد جابجایی نیز دچار بروز بیش از حد پروتئین BCL-2 می‌شوند. این پروتئین در مهار آپوپتوز سلولی، ساز و کار مرگ سلولی که اغلب به وسیله عوامل شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک ایجاد می‌شود، نقش دارد. میزان عود بیماری در آن گروه از بیماران که تومور آنها با بروز بیش‌از حد پروتئین BCL-2 همراه است، بیشتر می‌باشد در حالیکه آن گروه از بیماران که سلول‌های لنفوم آنها تنها دچار جابجایی شده است، چنین نیستند. بنابراین مکانیسم‌های خاص ژنتیکی دارای تظاهرات بالینی مختلفی می‌باشند.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۶-۱۳۴ جابجایی‌های سیتوژنتیکی و انکوژن‌های مرتبط با آنها که اغلب در بدخیمی‌های لنفوئیدی دیده می‌شوند

بیماری	ناهنجاری سیتوژنتیک	ژن سرطانزا
CLL/small lymphocytic lymphoma	t(14;15)(q32;q13)	----
MALT lymphoma	t(11;18)(q21;q21)	AP12/MALT, BCL-10
Precursor B cell acute lymphoid leukemia	t(9;22)(q34;q11) or variant t(4;11)(q21;q23)	BCR/ABL AF4, ALLI, TEL, AMLI
Precursor acute lymphoid leukemia	t(9;22), t(1;19), t(17;19),t(5;14)	BCR,ABL E2A,PBX,HLF,E2A,HOX11L2,CTIP2
Mantle cell lymphoma	t(11;14)(q13,q32)	BCL-1,IgH
Follicular lymphoma	t(14;18)(q32;q21)	BCL-2,IgH
Diffuse large-cell lymphoma	t(3,-)(q27,-)[a] t(17;-)(p13;-)	BCL-6 p53
Burkitt's lymphoma, Burkitt's leukermia	t(8,-)(q24,-)[a]	C-MYC
CD30+ Analastic large cell lymphoma	t(2,5)(p23,q35)	ALK
Lymphoplasmacytoid lymphoma	t(9;14)(p13,q32)	PAX5,IgH

CLL= chronic lymphoid leukemia, MALT= mucosa-associated lymphoid tissue; IgH= immunoglobulim heavy chain.

a. در این ژن‌ها جایگاه‌های متعددی می‌توانند درگیر جابجایی شوند.

جدول ۶-۱۳۴ دربر گیرندهٔ شایع‌ترین جابجایی‌ها و انکوژن‌های مرتبط با آنها، در انواع مختلف بدخیمی‌های لنفوئیدی است. در مواردی، مانند همراهی t(14;18) با لنفوم فولیکولار، t(2;5) با لنفوم آناپلاستیک سلول بزرگ null-cell/T، t(8;14) با لنفوم بورکیت و t(11;14)، با لنفوم سلول جبّه‌ای (mantle)، اکثر تومورها این ناهنجاری‌های ژنتیکی را نشان می‌دهند. در انواع دیگر لنفوم که تعداد اندکی از بیماران دارای تومورهایی هستند که ناهنجاری‌های ژنتیکی خاص را بیان می‌کنند، این نقایص ممکن است از لحاظ پیش‌آگهی اهمیت داشته باشند. هیچ ناهنجاری ژنتیکی خاصی بجز آنوپلوئیدی در بیماری هوجکین دیده نمی‌شود.

در CLL معمول سلول B، تریزومی کروموزوم ۱۲، علامت ضعیف‌تر بودن پیش‌آگهی است. در ALL کودکان و بزرگسالان، وجود ناهنجاری ژنتیکی در تعیین پیش‌آگهی دارای نقش مهمی می‌باشد. بیمارانی که تومور آنها دارای t(9;22) است، و جابه‌جایی‌های دربر گیرنده ژن MLL بر روی کروموزوم 11q23 دارند نسبت به بیماران فاقد این جابجایی، پیش‌آگهی بدتری دارند. سایر ناهنجاری‌های ژنتیکی که به طور شایع در بزرگسالان مبتلا به ALL رخ می‌دهند، عبارت‌اند از: t(4;11)، و t(8;14). t(4;11) با سن پایین‌تر، مؤنث‌بودن، شمارش زیاد گویچه‌های سفید و مورفولوژی L1 همراه است. t(8:14) با سن بالا، مذکربودن، درگیری شایع CNS و مورفولوژی L3 همراه می‌باشد. هر دو مورد فوق‌الذکر با پیش‌آگهی ضعیف همراه هستند. در کودکان مبتلا به ALL، هیپردیپلوئیدی با پیش‌آگهی بهتری همراه است.

استفاده از شناسایی ژن‌ها با کاربرد تکنولوژی رایانه‌ای، بررسی همزمان میزان بیان هزاران ژن را امکانپذیر ساخته است. این تکنولوژی، احتمال شناسایی ژن‌های جدید و مهم از نظر آسیب‌شناسی در لنفوم‌ها، شناسایی الگوهای بیان ژن‌ها که از نظر تشخیصی و/یا تعیین پیش‌آگهی اهمیت دارند، و تشخیص اهداف جدید درمانی را افزایش داده است. شناسایی الگوهای بیان ژن‌ها پیچیده بوده، به تکنیک‌های ریاضی پیشرفته نیاز دارد. موفقیت‌های اولیه با کاربرد این تکنولوژی در لنفوم عبارت‌اند از: شناسایی زیر گروه‌هایی از لنفوم سلول B بزرگ منتشر که قبلاً تشخیص داده نشده بود و الگوی بیان ژن‌های آنها مشابه سلول‌های B مرکز فولیکولی یا سلول‌های B محیطی فعال شده است. بیمارانی که لنفوم آنها دارای الگوی بیان ژنی مشابه سلول B مرکز زایای

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

فولیکول می‌باشد، نسبت به لنفوم‌هایی که الگوی بیان ژنی مشابه سلول‌های B فعال شدهٔ خون محیطی دارند، با پیش‌آگهی بهتری همراه هستند. این بهبود پیش‌آگهی مستقل از سایر عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی می‌باشد. چنین اطلاعاتی در مورد لنفوم فولیکولار و لنفوم سلول جبّه‌ای نیز به دست آمده است. چالش محققان، به دست آوردن اطلاعات مفید از نظر بالینی با استفاده از این تکنیک‌ها می‌باشد.

رویکرد به بیمار:
بدخیمی‌های سلول لنفوئید

در هر نوع بدخیمی لنفوئید باید از کلیه بیماران شرح حال دقیق گرفته شود و معاینه کامل بعمل آید. این امر به تأیید تشخیص کمک نموده و آن دسته از تظاهرات مختلف بیماری را که ممکن است به توجه خاصی نیاز داشته باشند، شناسایی می‌کند؛ در عین حال، راهنمای مناسبی جهت مطالعات بعدی خواهد بود تا به‌طور بهینه شرایط بیمار را مشخص کرده و بهترین انتخاب درمانی را به ارمغان آورد. تأکید زیاد بر اهمیت اخذ شرح حال دقیق و معاینه بالینی مشکل است. رعایت مسائل فوق می‌تواند منجر به تجدیدنظر در تشخیص شده، سرنخ‌هایی از علت بیماری را به دست دهد، مرحلهٔ بیماری را مشخص کرده و به پزشک اجازه دهد تا ارتباط خوبی با بیمار برقرار نماید که خود در اتخاذ روش‌های درمانی مؤثر می‌باشد.

در مبتلایان به ALL بررسی بیماران با شمارش کامل خون، آزمون‌های شیمیایی مربوط به عملکرد اعضای مهم و بیوپسی از مغز استخوان همراه با بررسی ژنتیک و ایمونولوژیک و LP (نمونه‌گیری از مایع مغزی ـ نخاعی) کامل می‌شود. انجام LP برای رد درگیری نهفتهٔ CNS لازم است. در این مرحله، اغلب بیماران آمادهٔ شروع درمان خواهند بود. پیش‌آگهی ALL به مشخصات ژنتیکی تومور، سن بیمار، تعداد گویچه‌های سفید، وضعیت بالینی عمومی بیمار و عملکرد اعضای مهم بدن بیمار ارتباط دارد.

در CLL، بررسی بیماران شامل CBC، آزمون‌های شیمیایی ارزیابی عملکرد اعضای مهم بدن، الکتروفورز پروتئین‌های سرم و بیوپسی از مغز استخوان می‌باشد. با این حال، برخی از پزشکان اعتقاد به انجام بیوپسی مغز استخوان در همهٔ موارد برای تشخیص بیماری ندارند. برای بررسی وجود لنفادنوپاتی غیرطبیعی در اغلب موارد، از بیماران تصویربرداری قفسه‌سینه و شکم نیز به عمل می‌آید. می‌توان بیماران مبتلا به CLL معمول سلول B را به سه گروه اصلی از نظر پیش‌آگهی تقسیم نمود. بیمارانی که لوسمی تنها خون و مغز استخوان آنها را درگیر کرده و فاقد لنفادنوپاتی، بزرگی اعضا یا نشانه‌های نارسایی مغزاستخوان هستند، بهترین پیش‌آگهی را دارند. بیماران دچار لنفادنوپاتی و بزرگی اعضا دارای پیش‌آگهی متوسط بوده و بیماران مبتلا به نارسایی مغز استخوان با هموگلوبین کمتر از ۱۰۰g/L (۱۰ g/dL) یا شمارش پلاکت کمتر از ۱۰۰,۰۰۰/μL دارای ضعیف‌ترین پیش‌آگهی هستند. آسیب‌زایی کم‌خونی یا ترومبوسیتوپنی از لحاظ درک چگونگی، حایز اهمیت می‌باشد. زمانی که کم‌خونی یا ترومبوسیتوپنی یا هر دو، مربوط به ارتشاح پیش‌روندهٔ مغز استخوان و کاهش مغزاستخوان تولیدکننده سلول باشند، پیش‌آگهی بیماری بدتر خواهد بود. با این وجود ممکن است یک یا هر دو نشانه فوق‌الذکر، تانویه به یک روند خودایمنی یا پرکاری طحال ایجاد شده باشند. این دو حالت، کاملاً برگشت‌پذیر بوده (مصرف گلوکوکورتیکوئید برای خودایمنی و طحال‌برداری برای پرکاری طحال) و در پیش‌آگهی بیماری مؤثر نیستند.

در حال حاضر دو سیستم طبقه‌بندی مشهور جهت منعکس نمودن گروه‌های پیش‌آگهی بیماری ارائه شده است (جدول ۷-۱۳۴). مبتلایان به CLL سلول B معمول در سیر بیماری خود ممکن است به اختلالات ایمونولوژیک مانند کم‌خونی همولیتیک خودایمن، ترومبوسیتوپنی خودایمن و هیپوگاماگلبولینمی دچار شوند. در بیماران دچار هیپوگاماگلبولینمی، تجویز منظم (ماهانه) گاماگلبولین مفید خواهد بود. به دلیل قیمت گران این فرآورده، تا بروز عفونت مهم از آن استفاده نمی‌شود. این ناهنجاری‌ها در پیش‌آگهی بیماری اثر واضحی نداشته و نباید به‌عنوان مرحله پیشرفته‌تر بیماری به حساب آید.

دو مشخصهٔ دیگر ممکن است در ارزیابی پیش‌آگهی CLL سلول B بکار رود، اما هیچ‌کدام فعلاً در طبقه‌بندی مرحلهٔ بیماری دخالت داده نشده‌اند. براساس بیان سیتوپلاسمی ZAP-70، حداقل دو زیرگروه از CLL مشخص شده‌اند؛ بیان این پروتئین، که معمولاً در

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۷-۱۳۴ مرحله‌بندی لوسمی لنفوئید سلول B معمول

مرحله	ویژگی بالینی	متوسط بقا(سال)
سیستم RAI		
0: کم‌خطر	لنفوسیتوز تنها در خون و مغز استخوان	۱۰ <
I: خطر متوسط	لنفوسیتوز با لنفادنوپاتی	۷
II: خطر متوسط	لنفوسیتوز + لنفادنوپاتی + اسپلنومگالی ± هپاتومگالی	
III: خطر زیاد	لنفوسیتوز +کم‌خونی	۱/۵
IV	لنفوسیتوز + ترومبوسیتوپنی	
سیستم BINET		
A	کمتر از ۳ ناحیه لنفادنوپاتی بالینی، فقدان کم‌خونی یا ترومبوسیتوپنی	۱۰ <
B	درگیری سه ناحیه یا بیشتر گره‌های لنفاوی؛ فقدان کم‌خونی یا ترومبوسیتوپنی	۷
C	هموگلوبین مساوی یا ۱۰g/dL یا کمتر و / یا پلاکت کمتر از صدهزار در هر میکرولیتر	۲

سلول‌های T رخ می‌دهد، نمایانگر زیرگروهی با پیش‌آگهی ضعیف‌تر است. بیان CD38 ابزار گروه‌بندی کم‌توان‌تری است. تومورهای $CD38^+$ نسبت به تومورهای $CD38^-$ پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارند. حضور جهش‌های ژنی منطقه‌ای ایمونوگلوبین متغیر که سخت‌تر اندازه‌گیری می‌شود نیز قادر به جداسازی گروه‌های پروگنوستیک است. بیماران با ژن‌های منطقه متغیر ایمونوگلوبین جهش‌یافته، بهتر به درمان پاسخ می‌دهند و بقای بهتری نسبت به ژن‌های جهش‌نیافته ایمونوگلوبین دارند.

ارزیابی اولیهٔ مبتلایان به هوجکین با لنفوم غیرهوجکین مشابه هم می‌باشد. در هر دو حالت فوق‌الذکر، تعیین مرحلهٔ آناتومیک دقیق بیماری بخش مهمی از بررسی بیمار را تشکیل می‌دهد. سیستم مرحله‌بندی همان سیستم مرحله‌بندی Ann Arbor می‌باشد که در ابتدا برای بیماری هوجکین ابداع شد (جدول ۸-۱۳۴).

بررسی بیماران مبتلا به بیماری هوجکین شامل CBC، ESR، آزمون‌های شیمیایی عملکرد اعضای مهم بدن، توموگرافی کامپیوتری (CT-scan) از سینه، شکم و لگن، و بیوپسی از مغز استخوان می‌شود. انجام اسکن PET یا گالیم برای مرحله‌بندی اولیه بیماری لازم نبوده ولی در صورتی که پس از تکمیل درمان به بررسی ناهنجاری‌های رادیوگرافیک پایدار به‌ویژه در مدیاستن کمک نماید، صورت می‌گیرد. دانستن این‌که اسکن PET یا گالیوم قبل از درمان غیرطبیعی بوده، به این ارزیابی کمک می‌کند. در اکثر موارد، بررسی‌های فوق به مرحله‌بندی آناتومیک و اتخاذ روش‌درمانی کمک می‌کنند.

جدول ۸-۱۳۴ سیستم مرحله‌بندی Ann Arbor برای بیماری هوجکین

مرحله	تعریف
I	درگیری یک ناحیه گره‌های لنفاوی یا یک ساختار لنفاوی (طحال، تیموس، حلقه والدیر)
II	درگیری دو یا بیشتر نواحی گره‌های لنفاوی در یک سمت دیافراگم (مدیاستن یک ناحیه محسوب شده، گره‌های لنفاوی ناف ریه باید تقسیم به دو طرف شوند، درگیری هر دو طرف به عنوان مرحله II محسوب می‌شود)
III	درگیری نواحی مختلف گره‌های لنفاوی یا چند ساختار لنفاوی در هر دو سمت دیافراگم
III_1	درگیری زیر دیافراگم محدود به طحال، گره‌های لنفاوی ناف طحال، گره‌های سلیاک، گره‌های پورتال
III_2	درگیری زیر دیافراگم شامل گره‌های پاراآئورتیک، ایلیاک، مزانتریک بعلاوه ساختمان‌های مربوط به III_1
IV	درگیری محل‌های خارج گرهی بیش از «E»، درگیری بیش از یک محل خارج گرهی در هر کجای بدن، هر گونه درگیری کبد یا مغز استخوان.
A	بی‌علامت
B	کاهش وزن بدون دلیل به مقدار بیش از ۱۰٪ وزن بدن طی شش ماه قبل از شروع بررسی، وجود تب پایدار یا عودکننده با علت ناشناخته که دمای بدن بیش از ۳۸°C برسد طی یک ماه قبل، تعریق شبانه راجعه که منجر به خیس‌شدن بدن می‌شود طی یک ماه گذشته
E	درگیری محدود و منفرد بافت خارج لنفاوی بجز کبد و مغزاستخوان

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

ارزیابی بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوجکین معمولاً شبیه به بررسی بیماران مبتلا به بیماری هوجکین می‌باشد. همچنین بررسی سطح سرمی لاکتات دهیدروژناز (LDH)، β_2-میکروگلبولین و الکتروفورز پروتئین‌های سرم غالباً در این بیماران انجام می‌شود. مرحله‌بندی آناتومی بیماری، مشابه بیماری هوجکین است. با این حال، پیش‌آگهی بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوجکینی به‌خوبی با استفاده از IPI[1] تعیین می‌شود (جدول ۹-۱۳۴). این شاخص، پیش‌گویی‌کننده قوی عاقبت تمام انواع لنفوم‌های غیرهوجکین محسوب می‌شود. نمرهٔ IPI بر اساس وجود یا نبود پنج عامل مؤثر در پیش‌آگهی بیماری محاسبه می‌شود. در شکل ۴-۱۳۴ به اهمیت پیش‌گویی‌کنندهٔ امتیازبندی مذکور در ۱۳۰۰ بیمار مبتلا به تمامی انواع لنفوم‌های غیرهوجکینی اشاره شده است. با افزودن ریتوکسیماب به رژیم درمانی CHOP (سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وین‌کریستین و پردنیزون)، نتایج درمان بهبود یافته و IPI ابتدایی مقداری از قدرت تمایز خود را از دست داده است. یک IPI بازنگری شده پیشنهاد شده است که به نحو بهتری سرانجام شیمی‌درمانی‌های پایه به اضافه ریتوکسیماب را پیش‌بینی می‌کند (جدول ۹-۱۳۴). از CT اسکن به‌طور معمول در ارزیابی بیماران مبتلا به انواع لنفوم‌های غیر هوجکین استفاده می‌شود اما استفاده از اسکن‌های گالیم و PET در انواع مهاجمتر مانند لنفوم منتشر سلول B بزرگ نسبت به انواع مزمن و بی سروصدا مانند لنفوم فولیکولار یا لنفوم لنفوسیتیک کوچک مفیدتر می‌باشد. از آنجایی که IPI، بیماران مبتلا به لنفوم فولیکولی را به زیرگروه‌هایی با پیش‌آگهی متفاوت تقسیم می‌کند، توزیع چنین بیمارانی به سوی طبقهٔ کم‌خطر متمایل شده است. یک IPI مختص لنفوم فولیکولی (FLIPI) پیشنهاد شده است که در آن سطح هموگلوبین (کمتر از ۱۲g/dL یا ۱۲۰g/L) جایگزین شرایط عملکردی بیمار و تعداد جایگاه‌های گرهی (بیش از چهار) جایگزین تعداد جایگاه‌های خارج گرهی شده است. ۳۶٪ بیماران به گروه کم‌خطر (صفر تا یک عامل خطر)، ۳۷٪ به گروه با خطر متوسط (دو عامل خطر) و ۲۷٪ به گروه با خطر بالا (بیش از دو عامل خطر) منسوب شده‌اند.

جدول ۹-۱۳۴ شاخص بین‌المللی پیش‌آگهی (IPI) برای NHL

۵ عامل خطر بالینی:

سن ≤ ۶۰ سال

افزایش سطح سرمی LDH

وضعیت عملکردی ≤ ۲ (ECOG) یا ≥ ۷۰ (کارنوفسکی)

مرحلهٔ IV و III سیستم Ann Arbor

بیش از یک جایگاه درگیری خارج گرهی

به هر یک از بیماران برای هر عامل خطر نمره‌ای تعلق می‌گیرد

بیماران براساس نوع لنفوم در گروه‌های مختلفی قرار می‌گیرند

برای لنفوم سلول B منتشر

صفر تا یک عامل = خطر کم:	۳۵٪ موارد؛ بقای ۵ ساله، ۷۳٪
۲ عامل = خطر کم تا متوسط:	۲۷٪ موارد؛ بقای ۵ ساله، ۵۱٪
۳ عامل = خطر متوسط تا زیاد:	۲۲٪ موارد؛ بقای ۵ ساله، ۴۳٪
۴و۵ عامل = خطر بالا:	۱۶٪ موارد؛ بقای ۵ ساله، ۲۶٪

برای لنفوم سلول B درشت منتشر که با R-CHOP درمان شده است:

صفر عامل = بسیار خوب:	۱۰٪ موارد؛ بقای ۵ ساله، ۹۴٪
۱و۲ عامل = خوب:	۴۵٪ موارد؛ بقای ۵ ساله، ۷۹٪
۳و۴و۵ عامل = ضعیف:	۴۵٪ موارد؛ بقای ۵ ساله، ۵۵٪

ویژگی‌های بالینی، درمانی و پیش‌آگهی بدخیمی‌های لنفوئیدی خاص

نئوپلاسم‌های پیش‌ساز سلول B

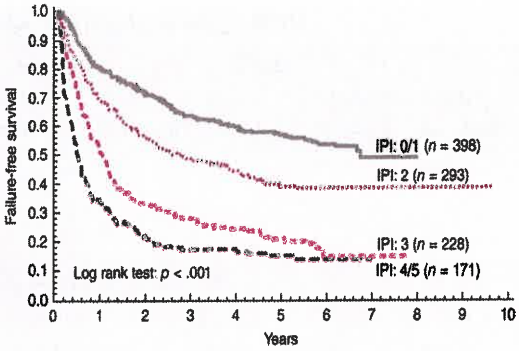
لنفوم / لوسمی لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B

شایع‌ترین سرطان در کودکان، لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول B (ALL) می‌باشد. اگرچه این حالت را می‌توان به صورت لنفوم در کودکان و بزرگسالان مشاهده کرد ولی تظاهر آن در قالب لنفوم بسیار نادر است.

به‌طور عمده، منشأ سلول‌های بدخیم در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B، سلول Pre-B می‌باشد. اغلب بیماران با تظاهرات نارسایی واضح مغز استخوان مانند رنگ‌پریدگی، خستگی، خونریزی، تب، و عفونت مرتبط با سیتوپنی‌های خون محیطی مراجعه می‌کنند. در بررسی خون محیطی این افراد معمولاً کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی دیده می‌شود ولی امکان مشاهده لکوپنی، شمارش طبیعی لکوسیت‌ها و یا لکوسیتوز وجود دارد که عمدتاً به تعداد سلول‌های بدخیم موجود در گردش خون

1- International Prognostic Index

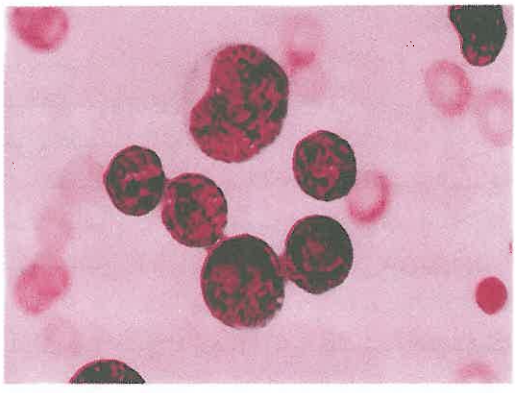
گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۴-۱۳۴. ارتباط IPI با بقاء بیماران. منحنی‌های طول عمر Kaplan-Meier مربوط به ۱۳۰۰ بیمار مبتلا به انواع گوناگون لنفوم‌ها براساس IPI.

مربوط است (شکل ۵-۱۳۴). درگیری خارج مغز استخوان اغلب در بیماران دچار لوسمی دیده می‌شود که خود را به صورت لنفادنوپاتی، بزرگی کبد یا طحال، بیماری CNS، بزرگی بیضه‌ها و / یا ارتشاح پوستی نشان می‌دهد.

تشخیص بیماری بر پایه بیوپسی از مغز استخوان صورت می‌گیرد که ارتشاح سلول‌های لنفوبلاست بدخیم را نشان می‌دهد. نشان‌دادن ایمونوفنوتیپ Pre-B cell (شکل ۲-۱۳۴) و ناهنجاری سیتوژنیک مربوطه (جدول ۶-۱۳۴) تشخیص را مسجل می‌سازد. وجود شمارش بسیار زیاد WBC در خون، وجود بیماری علامت‌دار CNS و ناهنجاری‌های سیتوژنتیک نامطلوب، با پیش‌آگهی ضعیف



شکل ۵-۱۳۴. لوسمی لنفوبلاستیک حاد. سلول‌ها از نظر اندازه ناهمگون بوده، هسته‌های گرد یا پیچ خورده و نسبت هسته / سیتوپلاسم بالا دارند و فاقد گرانول‌های سیتوپلاسمی هستند.

در این بیماران مرتبط است. به عنوان مثال t(9;22) که اغلب در بزرگسالان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک سلول B دیده می‌شود، با پیش‌آگهی بسیار ضعیف همراه است. مهارکننده‌های کیناز bcr/abl پیش‌آگهی را بهبود بخشیده‌اند.

درمان لوسمی لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B

درمان بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B با القای بهبود[1] از طریق شیمی‌درمانی ترکیبی صورت می‌گیرد که شامل درمان سیستمیک با دوز بالا و برطرف نمودن بیماری در CNS و دوره‌ای از درمان پیوسته جهت پیشگیری از عود و درمان مؤثر بیماری می‌باشد. در کل، میزان درمان[2] بیماری در کودکان ۹۰٪ است، درحالی‌که بقای طولانی‌مدت عاری از بیماری در بزرگسالان تقریباً ۵۰٪ است. تفاوت مذکور ناشی از وجود ناهنجاری‌های سیتوژنیک نامناسب در بزرگسالان است.

لنفوم لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B تظاهر نادر بدخیمی لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B می‌باشد. اغلب موارد این بیماری به سرعت به لوسمی تبدیل می‌شوند و باید چنان درمان شوند که گویی با لوسمی تظاهر یافته‌اند. در تعداد اندکی از بیماران که درگیری محدود به گره‌های لنفاوی می‌باشد، میزان بهبودی بالایی گزارش شده است.

نئوپلاسم‌های سلول B بالغ (محیطی)

لوسمی لنفوئیدی مزمن سلول B/ لنفوم لنفوسیتیک کوچک

CLL سلول B / لنفوم لنفوسیتیک کوچک، شایع‌ترین لوسمی لنفوئید محسوب می‌شود و زمانی که به صورت لنفوم تظاهر می‌کند، حدود ۷٪ لنفوم‌های غیرهوجکین را شامل می‌شود. بروز آن می‌تواند به صورت لوسمی یا لنفوم باشد. مهمترین تظاهرات بالینی این نئوپلاسم در جدول ۱۰-۱۳۴ ذکر شده‌اند.

CLL سلول B معمول، بر پایهٔ افزایش لنفوسیت‌های در گردش خون (بیش از 4×10^9/L و معمولاً بیش از 10×10^9/L) تشخیص داده می‌شود به شرط این که سلول‌های B، تک‌دودمانی بوده و حاوی آنتی ژن CD5 باشند (شکل

1- remission 2- cure

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

جدول ۱۰-۱۳۴ ویژگی‌های بالینی بیماران مبتلا به انواع شایع لنفوم‌های غیرهوجکین (NHL)

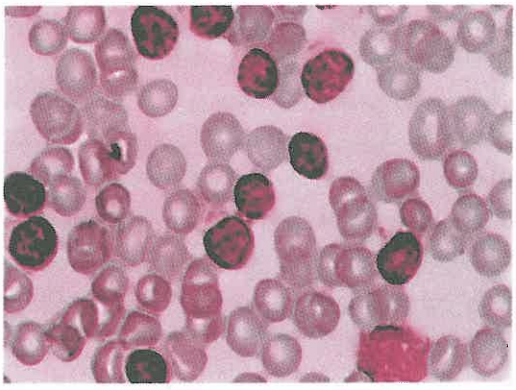
بیماری	متوسط عمر (سال)	فراوانی در کودکان	٪ ابتلا در مردان	٪ مرحله II/I در برابر IV/III	٪ علایم B	٪ درگیری مغز استخوان	٪ درگیری گوارشی	٪ طول عمر ۵ ساله
لوسمی لنفوسیتیک مزمن سلول B/ لنفوم لنفوسیتیک کوچک	۶۵	نادر	۵۳	۹ در برابر ۹۱	۳۳	۷۲	۳	۵۱
لنفوم سلول جبه‌ای	۶۳	نادر	۷۴	۲۰ در برابر ۸۰	۲۸	۶۴	۹	۲۷
لنفوم خارج گرهی منطقهٔ حاشیه‌ای سلول B از نوع MALT	۶۰	نادر	۴۸	۶۷ در برابر ۳۳	۱۹	۱۴	۵۰	۷۴
لنفوم فولیکولار	۵۹	نادر	۴۲	۳۳ در برابر ۶۷	۲۸	۴۲	۴	۷۲
لنفوم منتشر سلول B بزرگ	۶۴	حدود ۲۵٪ از NHL کودکان	۵۵	۵۴ در برابر ۴۶	۳۳	۱۶	۱۸	۴۶
لنفوم بورکیت	۳۱	حدود ۳۰٪ از NHL کودکان	۸۹	۶۲ در برابر ۳۸	۲۲	۳۳	۱۱	۴۵
لنفوم لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول T	۲۸	حدود ۴۰٪ از NHL کودکان	۶۴	۱۱ در برابر ۸۹	۲۱	۵۰	۴	۲۶
لنفوم آنابلاستیک سلول null/T بزرگ	۳۴	شایع	۶۹	۵۱ در برابر ۴۹	۵۳	۱۳	۹	۷۷
لنفوم غیرهوجکین سلول T محیطی	۶۱	حدود ۵٪ از NHL کودکان	۵۵	۲۰ در برابر ۸۰	۵۰	۳۶	۱۵	۲۵

۶-۱۳۴) نشان دادن ارتشاح مغز استخوان با سلول‌های مشابه، تشخیص را تأیید می‌کند. خون محیطی بیماران به‌طور معمول حاوی سلول‌های basket یا smudge (لکه‌ای) می‌باشد (بقایای هسته سلول‌هایی که به علت استرس فیزیکی ناشی از آماده‌سازی گسترهٔ خون آسیب دیده‌اند). در صورت بررسی سیتوژنیک، تریزومی ۱۲ در حدود ۳۰-۲۵٪ بیماران مشاهده می‌شود. همچنین ناهنجاری‌های کروموزوم ۱۳ نیز دیده می‌شوند.

در صورتی که تظاهر اولیه بیماری لنفادنوپاتی باشد، و بیوپسی لنفنود انجام شود پاتولوژیست‌ها در تشخیص بیماری لنفوم لنفوسیتیک کوچک بر پایهٔ مورفولوژی و ایمونوفنوتیپ مشکل کمی دارند. در هرحال، در این بیماران نیز امکان ابتلای مغز استخوان به حدود ۷۵-۷۰٪ می‌رسد و نتیجهٔ جستجو برای یافتن لنفوسیت‌های B تک دودمانی در خون، اغلب مثبت خواهد بود.

تشخیص‌های افتراقی CLL سلول B بسیار گسترده است (جدول ۱۰-۱۳۴). تعیین ایمونوفنوتیپ اختلالات مربوط به سلول T را رد نموده و اغلب بدخیمی‌های سلول B را نیز افتراق می‌دهد. به عنوان مثال، فقط لنفوم سلول جبه‌ای و CLL معمول سلول B واجد CD5 هستند. لنفوم لنفوسیتیک کوچک سلول B معمول ممکن است با سایر اختلالات سلول B مانند لنفوم لنفوپلاسماسیتیک (یعنی تظاهرات بافتی ماکروگلبولینمی والدنشتروم)، لنفوم سلول B ناحیه حاشیه‌ای گره لنفاوی و لنفوم سلول جبه‌ای اشتباه شود. همچنین برخی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۶-۱۳۴. لوسمی لنفوسیتیک مزمن. تعداد گویچه‌های سفید خون محیطی به دلیل افزایش تعداد لنفوسیت‌های کوچک، تمایز یافته و به ظاهر طبیعی، افزایش یافته است. لنفوسیت‌های لوسمیک شکننده بوده، تعداد زیادی سلول شکسته شده و سلول smudge معمولاً در گستره خون محیطی دیده می‌شوند.

از لنفوم‌های لنفوسیتی کوچک حاوی مناطقی از سلول‌های بزرگ بوده که ممکن است با لنفوم منتشر سلول B بزرگ اشتباه شوند. نقش هماتولوژیست ماهر در تشخیص این موارد حایز اهمیت بسیاری است.

اغلب، شناسایی CLL سلول B معمول به صورت اتفاقی و به دنبال انجام آزمون CBC برای بیماری دیگری صورت می‌پذیرد. با این حال، شکایات بیماران می‌تواند شامل خستگی، عفونت‌های مکرر و لنفادنوپاتی جدید باشد. در مبتلایان به کم‌خونی همولیتیک خودایمن یا ترومبوسیتوپنی خودایمن باید به فکر CLL سلول B معمول بود. این بیماری با آپلازی گویچه قرمز نیز همراه بوده است. در صورت بروز بیماری به صورت لنفوم، شایع‌ترین اختلال عبارت است از لنفادنوپاتی بی‌علامت با یا بدون بزرگی طحال. سیستم مرحله‌بندی پیش‌آگهی بیماران مبتلا به CLL سلول B معمول را پیش‌بینی می‌کند (جدول ۷-۱۳۴). بررسی‌های لازم برای یک بیمار جدید مبتلا به CLL سلول B معمول/ لنفوم لنفوسیتیک کوچک شامل بسیاری از مطالعاتی (جدول ۱۱-۱۳۴) می‌باشد که در بیماران مبتلا به سایر لنفوم‌های غیرهوجکینی به کار می‌رفت. علاوه بر این، باید برای شناسایی اختلالات ایمنی مانند کم‌خونی همولیتیک خودایمن، ترومبوسیتوپنی خودایمن، هیپوگاماگلبولینمی و آپلازی گویچه‌های قرمز خون دقت خاصی مبذول داشت.

جدول ۱۱-۱۳۴ ارزیابی لازم جهت مرحله‌بندی لنفوم غیرهوجکینی

معاینه بالینی
اثبات علائم B
بررسی آزمایشگاهی
شمارش کامل سلول‌های خون
آزمون‌های فعالیت کبدی
اسید اوریک
کلسیم
الکتروفورز پروتئین سرم
β_2 میکروگلبولین سرم
رادیوگرافی از قفسه سینه
CT اسکن از شکم، لگن، و معمولاً قفسه سینه
بیوپسی از مغز استخوان
انجام LP در لنفوم‌های لنفوبلاستیک، بورکیت و منتشر سلول B بزرگ با بیوپسی مثبت از مغزاستخوان
اسکن گالیم (SPECT) یا PET در لنفوم سلول بزرگ

SPECT: single photon emission CT.
PET: Positron emission tomography

بررسی مولکولی توالی ژن ایمونوگلبولین در CLL نشان‌دهندهٔ ژن جهش‌یافتهٔ ایمونوگلبولین در حدود نیمی از بیماران و وجود ژن ایمونوگلبولین جهش‌نیافته یا ژن ردهٔ زایا در نیم دیگر بیماران می‌باشد. بیماری در بیماران دارای ایمونوگلبولین‌های جهش‌نیافته از خاصیت تهاجمی بیشتری برخوردار بوده و پاسخ درمانی اندکی را نشان می‌دهد. متأسفانه تعیین توالی ژن ایمونوگلبولین به‌طور معمول در دسترس نیست. گفته می‌شود که بیان اندک CD38 در بیماران دارای ایمونوگلوبولین جهش‌یافته با پیش‌آگهی بهتر و بیان بیشتر CD38 در بیماران دارای ایمونوگلبولین جهش‌نیافته با پیش‌آگهی ضعیف‌تر مرتبط می‌باشد اما این آزمون بعنوان یک روش مطمئن جهت تشخیص این دو گروه مورد تأیید قرار نگرفته است. بیان ZAP-70 با وجود ژن‌های ایمونوگلبولین جهش نیافته همخوانی دارد، اما این بررسی هنوز استاندارد نشده و به طور گسترده در دسترس نیست.

درمان لوسمی لنفوئیدی مزمن سلول B / لنفوم لنفوسیتی کوچک

بیمارانی را که مبتلا به CLL سلول B معمول بدون تظاهرات بیماری (بجز درگیری مغز استخوان و لنفوسیتوز)

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

هستند (یعنی، مرحلهٔ صفر Rai و مرحلهٔ Binet A؛ جدول ۷-۱۳۴) می‌توان بدون درمان اختصاصی بدخیمی پیگیری نمود. متوسط طول عمر این بیماران بیش از ۱۰ سال بوده و بعضی از آنها هیچگاه به درمان این اختلال نیاز پیدا نخواهند کرد. اگر تعداد سلول‌های خونی موجود در گردش کافی بوده و بیمار فاقد علامت باشد، بسیاری از پزشکان، درمان بیماران را در مرحلهٔ متوسط بیماری که با لنفادنوپاتی و / یا بزرگی کبد و طحال بروز کرده است، آغاز نمی‌کنند. با این وجود، متوسط بقاء این بیماران حدود ۷ سال است و بیشتر آنها در نخستین سال‌های پیگیری به درمان نیاز پیدا خواهند کرد. بیمارانی که دچار نارسایی مغز استخوان هستند (برای مثال مرحلهٔ III یا Rai IV یا مرحلهٔ BinetC) در تقریباً تمامی موارد به درمان آغازین نیازمندند. بیماران مذکور دچار یک اختلال جدی بوده و متوسط طول‌عمر آنها تنها ۱/۵ سال است. باید به‌خاطر داشت که تظاهرات ایمنی CLL سلول B معمول باید مستقل از درمان اختصاصی ضد لوسمی کنترل شوند. برای مثال، درمان گلوکوکورتیکوئیدی سیتوپنی‌های خودایمن و جایگزینی گاماگلبولین برای بیماران مبتلا به هیپوگاماگلبولینمی باید با یا بدون درمان ضدلوسمی انجام شود.

بیمارانی که دچار لنفوم بوده و امتیاز IPI آنها کم است، دارای طول عمر ۵ ساله‌ای به میزان ۷۵٪ هستند اما افرادی که امتیاز IPI آنها بالاست، دارای طول عمر ۵ سالهٔ کمتر از ۴۰٪ بوده و بیشتر محتمل است تا به درمان زودرس نیاز پیدا کنند.

شایعترین روش درمانی برای بیماران مبتلا به CLL سلول B معمول / لنفوم لنفوسیتیک کوچک استفاده از داروی کلرامبوسیل یا فلودارابین (هر کدام به تنهایی یا با هم) است. کلرامبوسیل را می‌توان به صورت خوراکی و با عوارض فوری ناچیز تجویز کرد، در حالی که راه تجویز فلودارابین وریدی بوده و باعث سرکوب قابل توجّه سیستم ایمنی می‌شود. در هرحال فلودارابین داروی فعالتری بوده و تنها داروی با میزان بالای بهبودی کامل است. تجویز rituximab (۳۷۵-۵۰۰ mg/m^2 در روز اول)، فلودارابین ۲۵mg/m^2 در روز دوم تا چهارم چرخه درمانی اول و روزهای اول تا سوم چرخه‌های درمانی بعدی) و سیکلوفسفامید (۲۵۰ mg/m^2 همراه با فلودارابین) باعث دستیابی به بهبودی کامل در ۶۹٪ بیماران می‌شود و در نیمی از بیمارانی که به این درمان پاسخ داده‌اند، بهبودی مولکولی نیز مشاهده می‌شود. در نیمی از این بیماران نوتروپنی درجه III یا IV روی می‌دهد. استفاده از رژیم‌های درمانی حاوی فلودارابین بهترین روش درمان بیماران جوان مبتلا به لوسمی که نیازمند مداوا هستند، محسوب می‌شود. از آنجایی که این دارو خط دوم درمان در تومورهای مقاوم به کلرامبوسیل محسوب می‌شود، از کلرامبوسیل غالباً برای افراد مسن نیازمند به درمان استفاده می‌شود. بنداموستین[1]، یک عامل آلکیله کننده که از لحاظ ساختاری با نیتروژن موستارد مرتبط است، بسیار مؤثر بوده و به همراه فلودارابین به عنوان درمان انتخابی اولیه بیماری به کار می‌رود. بیمارانی که با لنفوم (به جای لوسمی) تظاهر می‌کنند نیز به میزان بالایی به بنداموستین پاسخ می‌دهند و برخی بیماران رژیم شیمی‌درمانی ترکیبی که در سایر لنفوم‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند مانند CVP (سیکلوفسفامید، وینکریستین و پردنیزون) یا CHOP (سیکلوفسفامید، دوکسوروبیسین، وین‌کریستین و پردنیزون) به همراه ریتوکسی‌ماب دریافت خواهند کرد. داروی Alemtuzimab(anti-CD52) آنتی‌بادی دیگری است که در این بیماری بکار می‌رود اما بدلیل اینکه هر دوی سلول‌های B و T را از بین می‌برد، بیشتر از rituximab باعث بروز نقص ایمنی می‌شود. در بیماران جوان مبتلا به این بیماری، امکان پیوند مغز استخوان وجود دارد. پیوند مغز استخوان آلوژنیک می‌تواند درمان قطعی باشد اما با مرگ و میر قابل توجه مرتبط با درمان همراه است. پیوندهای کوچک (mini-transplants) با استفاده از دوزهای سرکوبگر ایمنی بجای دوزهای انهدامی مغز استخوان (myeloablative) در رژیم‌های آماده‌سازی در دست مطالعه است (فصل ۱۳۹e). کاربرد پیوند مغز استخوان اتولوگ در این بیماران ناامیدکننده بوده است.

حداقل دو آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD20 جدیدتر در دسترس قرار گرفته است. ofatumumab و obinutuzumab. هر دو در بیماران قبلاً درمان شده فعالیت دارند. دارویی که مسیرهای پیام‌رسانی را مورد هدف قرار می‌دهند مانند ibrutinib یک مهارکننده غیرقابل برگشت تیروزین کیناز بروتن (Bruton)، و idelalisib یک مهارکننده فسفواینوزیتید کیناز-۳ دلتا، نیز اثرات ضد تومور دارند. ترکیب ایده‌آل و توالی این درمان‌ها تعریف نشده‌اند.

1- Bendamustine

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

لنفوم ناحیهٔ حاشیه‌ای خارج گرهی سلول B نوع MALT

لنفوم ناحیهٔ حاشیه‌ای خارج گرهی سلول B، نوع MALT (لنفوم مالت)، تقریباً ۸٪ لنفوم‌های غیرهوجکین را تشکیل می‌دهد. این لنفوم سلول کوچک، در نواحی خارج گرهی تظاهر می‌کند. در گذشته این موارد به‌عنوان لنفوم لنفوستیک کوچک یا گاهی لنفوم کاذب در نظر گرفته می‌شدند. این نکته که پیدایش این لنفوم در معده با عفونت هلیکوباکتر پیلوری (HP) مرتبط است، قدم مهمی برای شناسایی آن به‌عنوان یک بیماری جداگانه شد. مشخصات بالینی آن در جدول ۱۰-۱۳۴ آورده شده‌اند.

تشخیص لنفوم مذکور توسط یک هماتولوژیست ورزیده و بر اساس الگوی مشخص ارتشاح لنفوسیت‌های کوچک که سلول‌های B تک‌دودمانیِ فاقد CD5 هستند، داده می‌شود. در بعضی موارد، این بیماری ممکن است به لنفوم منتشر سلول B بزرگ تبدیل شود و ممکن است در یک بیوپسی، هر دو حالت تشخیص داده شود. تشخیص‌های افتراقی این تومور عبارت‌اند از: ارتشاح لنفوسیتی خوش‌خیم اعضاء خارج گرهی و سایر لنفوم‌های سلول B کوچک.

لنفوم MALT در معده، اربیت، روده، ریه، تیروئید، غدد بزاقی، پوست، بافت نرم، مثانه، کلیه و CNS دیده می‌شود. ممکن است این لنفوم به صورت توده‌ای جدید، در مطالعات رادیولوژی معمول و یا به دنبال علائم موضعی مانند احساس ناراحتی بخش فوقانی شکم در لنفوم معده، شناسایی شود. اکثر لنفوم‌های MALT از معده منشأ می‌گیرند. حداقل دو نوع ژنتیک برای لنفوم MALT معده وجود دارد: یک نوع که با t(11;18) (q21;q21) مشخص می‌شود (و ۵۰٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهد) و این جابجایی باعث اتصال آنتهای آمین‌ژن *API2* به انتهای کربوکسیل ژن *MALT1* و تولید پروتئین API2/MALT1 می‌شود، و نوع دوم با ناپایداری‌های کروموزومی متعدد، از جمله تریزومی کروموزوم‌های ۳، ۷، ۱۲، و ۱۸ مشخص می‌شود. نود و پنج درصد لنفوم‌های MALT معده با عفونت هلیکوباکتر پیلوری همراهند و فاقد t(11;18) می‌باشند. جابجایی t(11;18) باعث فعال شدن NF-kB می‌شود که بعنوان یک عامل بقای سلول‌ها عمل می‌کند. لنفوم‌های دارای جابجایی t(11;18) از لحاظ ژنتیکی پایدار هستند و به لنفوم منتشر سلول B بزرگ تبدیل نمی‌شوند. در مقابل، لنفوم‌های MALT فاقد t(11;18) غالباً دچار جهش در ژن *BCL6* شده، به لنفوم‌های مهاجر تبدیل می‌شوند. لنفوم‌های MALT در حدود ۴۰٪ موارد به عضو منشأ گرفته از آن و در ۳۰٪ موارد به عضو منشأ و گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای محدود می‌مانند. با این وجود متاستاز دوردست بخصوص با تغییر شکل به لنفوم منتشر سلول B بزرگ می‌تواند رخ دهد. در بسیاری از بیمارانی که دچار این نوع لنفوم می‌شوند، نوعی فرآیند خودایمنی یا التهابی، مانند سندرم شوگرن (MALT غدد بزاقی)، تیروئیدیت هاشیموتو (MALT تیروئید)، گاستریت ناشی از HP (MALT معده)، التهاب ملتحمه ناشی از C.psittaci (MALT چشمی)، یا عفونت پوستی با بورلیا (MALT پوستی) وجود دارد.

ارزیابی بیماران مبتلا به این نوع لنفوم از الگوی مورد استفاده برای بیماران مبتلا به لنفوم غیرهوجکینی پیروی می‌کند که در جدول ۱۱-۱۳۴ ذکر شده است. بخصوص در بیماران مبتلا به لنفوم معده نیاز به بررسی عفونت با HP وجود دارد. مطالعات آندوسکوپیک شامل اولتراسوند نیز به تعیین وسعت درگیری معده کمک می‌کنند. پیش‌آگهی اکثر بیماران مبتلا به لنفوم MALT خوب بوده و بقای ۵ ساله آنها به حدود ۷۵٪ می‌رسد. در بیماران با IPI پایین، میزان بقای ۵ ساله در حدود ۹۰٪ می‌باشد، در حالیکه این رقم با IPI بالا به حدود ۴۰٪ سقوط می‌کند.

درمان لنفوم بافت لنفوئید همراه مخاط (MALT)

لنفوم MALT اغلب موضعی است. بیماران مبتلا به لنفوم MALT معده که آلوده به عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌باشند، با ریشه‌کنی عفونت در ۸۰٪ موارد می‌توانند به بهبودی دست یابند. دوران بهبودی ممکن است طولانی مدت باشد، اما شواهد مولکولی باقی ماندن نئوپلازی ناشایع نیست. به طور کلی پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری، نشانه‌ها به سرعت بهبود می‌یابند اما شواهد مولکولی پایداری عفونت ممکن است ۱۸-۱۲ ماه باقی بماند. درمان اضافی لازم نیست مگر اینکه وجود بیماری پیشرونده اثبات شود. بیمارانی که با بیماری گسترده‌تر یا پیشرونده تظاهر می‌کنند، اغلب اوقات تحت شیمی‌درمانی تک‌دارویی نظیر کلرامبوسیل قرار می‌گیرند. رژیم‌های ترکیبی حاوی ریتوکسیماب نیز بسیار مؤثر هستند. در صورت وجود لنفوم منتشر سلول B بزرگ به‌طور همزمان، باید شیمی‌درمانی چند دارویی انجام شود (ادامه را ببینید).

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

ایجاد جهش‌های اکتسابی اضافی که پیشرفت بافت‌شناختی را کنترل می‌کنند، باعث عدم وابستگی رشد تومور به وجود هلیکوباکتر پیلوری می‌شود.

لنفوم سلول جبّه‌ای[1] این نوع لنفوم دربرگیرندهٔ حدود ۶٪ لنفوم‌های غیرهوجکینی است. این لنفوم قبلاً در میان سایر زیرگروه‌ها قرار می‌گرفت. موجودیت این لنفوم از طریق شناسایی جابجایی کروموزومی t(11;14)، بین ژن‌های زنجیرهٔ سنگین ایمونوگلبولین موجود بر روی کروموزوم ۱۴ و ژن bcl-1 روی کروموزوم ۱۱ و بروز بیش از حد پروتئین BCL-1، که به سیکلین D1[2] مشهور است مسجّل شد. ویژگی‌های بالینی آن در جدول ۱۰-۱۳۴ ذکر گردیده‌اند.

تشخیص صحیح این لنفوم توسط یک هماتولوژیست مجرب به سادگی مقدور است. همانند تمام انواع لنفوم‌ها، گرفتن بیوپسی کافی مهم است. تشخیص افتراقی این نوع لنفوم شامل سایر لنفوم‌های سلول B کوچک می‌باشد؛ بخصوص، لنفوم سلول جبّه‌ای و لنفوم لنفوسیتیک کوچک در بروز CD5 مشترک هستند. لنفوم سلول جبّه‌ای معمولاً دارای هستهٔ مختصر دندانه‌دار است.

شایعترین تظاهر لنفوم سلول جبّه‌ای وجود آدنوپاتی قابل لمس بوده که همراه با علائم سیستمیک می‌باشد. متوسط سن ابتلا به بیماری ۶۳ سال است و مردان چهار برابر زنان مبتلا می‌شوند. در حدود ۷۰٪ بیماران در زمان تشخیص در مرحله IV بیماری بوده و درگیری مغزاستخوان و خون محیطی در آنها شایع است. در میان اعضای خارج گرهی، تشخیص درگیری دستگاه گوارش از اهمیت خاصی برخوردار است. معمولاً بیماران مبتلا به پولیپوز لنفوماتوز رودهٔ بزرگ، دچار لنفوم سلول جبّه‌ای هستند. بررسی بیماران شامل مواردی است که در جدول ۱۱-۱۳۴ ذکر شده است. در صورت درگیری دستگاه گوارش، اغلب حلقه والدیر درگیر است و بالعکس. میزان بقاء ۵ ساله جهت تمامی بیماران مبتلا به لنفوم سلول جبّه‌ای حدود ۲۵٪ است؛ تنها بیماران معدودی با امتیاز IPI بالا، تا ۵ سال زنده می‌مانند و حدود ۵۰٪ بیماران دارای امتیاز IPI پایین، تا ۵ سال زنده خواهند ماند.

درمان لنفوم سلول جبّه‌ای

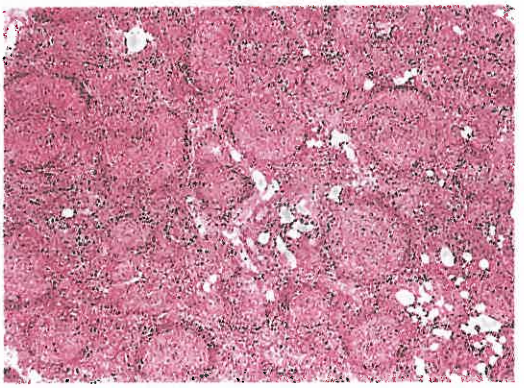
آخرین اطلاعات در مورد لنفوم سلول منتل درحال استنتاج است. بیماران مبتلا به بیماری موضعی را می‌توان پس از شیمی‌درمانی چند دارویی، تحت پرتودرمانی قرار داد. اما چنین بیمارانی بسیار نادر هستند. در مورد تظاهر معمول بیماری که به‌صورت منتشر است، درمان‌های رایج مفید نیستند و بخش کوچکی از بیماران به‌طور کامل درمان می‌شدند. رژیم شیمی‌درمانی چند دارویی تهاجمی و متعاقب آن پیوند مغز استخوان اتولوگ یا آلوژنیک اغلب برای افراد جوان پیشنهاد می‌گردد. به‌نظر می‌رسد که در مورد افراد مسن و بدون‌علامت، تحت‌نظر گرفتن بیمار و متعاقب آن، شیمی‌درمانی تک‌دارویی، عملی‌ترین راه باشد. استفاده همزمان از ریتوکسیماب (آنتی‌بادی ضد CD20) و رژیم‌های شیمی‌درمانی ترکیبی شدید، که در آغاز برای درمان لوسمی حاد استفاده می‌شوند [مانند Hyper C-VAD (سیکلوفسفامید و وینکریستین، دوکسوروبیسین، دگزامتازون، سیتارابین، و متوترکسات)]، بویژه در بیماران جوانتر ممکن است با جواب بهتری همراه باشد. دو رژیم جایگزین شامل Hyper C-VAD با ریتوکسیماب (R-HyperC-VAD) و ریتوکسیماب به اضافهٔ متوتروکسات با دوز بالا و سیتارابین در مقایسه با رژیم‌های درمانی با دوز بالا و پیوند سلول ریشه‌ای خونساز اتولوگ می‌تواند در بیش از ۸۰ بیماران منجر به پاسخ‌های کامل و بقای ۸ ساله ۵۶٪ شود. Bendamustine به‌اضافه ریتوکسیماب باعث پاسخ کامل درحدود ۳۱٪ از بیماران می‌شوند اما این پاسخ‌ها عموماً دوام زیادی ندارند. Bortezomib، temsirolimus داروهای منفردی هستند که در تعداد کمی از بیماران پاسخ‌های نسبی و گذرا القا می‌کنند و به ترکیبات اولیه اضافه می‌شوند.

لنفوم فولیکولار لنفوم فولیکولار ۲۲٪ از لنفوم‌های غیرهوجکینی در سطح جهان و حداقل ۳۰٪ لنفوم‌های غیرهوجکینی تشخیص داده شده در ایالات متحده آمریکا را به خود اختصاص می‌دهد. این لنفوم به‌طور دقیق و براساس یافته‌های مورفولوژی سلولی به تنهایی، قابل شناسایی بوده و بیشتر به عنوان لنفوم با درجه خفیف در تحقیقات درمانی گذشته در نظر گرفته می‌شد. ویژگی‌های بالینی این بیماری در جدول ۱۰-۱۳۴ ذکر شده است.

1- mantle

2- cyclin D1

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



شکل ۷-۱۳۴. لنفوم فولیکولار. توده ندولر سلول‌های تومورى ساختار طبیعی گره لنفاوی را تغییر داده است. این ندول‌ها از نظر اندازه متنوع بوده، عمدتاً حاوی لنفوسیت‌های کوچک با هستک‌های شکافدار و تعداد متغیری سلول‌های بزرگتر با کروماتین وزیکولر و هستک‌های واضح هستند.

بررسی مقدار کافی بیوپسی توسط هماتولوژیست مجرب برای تشخیص بیماری کافی است. تومور، از تودهٔ سلول‌های کوچک شکاف‌دار و سلول‌های بزرگ با نسبت‌های متغیر و الگوی رشد فولیکولار تشکیل شده است (شکل ۷-۱۳۴). تأییدایمونوفنوتیپ سلول B، وجود t(14;18) و بیان غیرطبیعی پروتئین BCL-2 به عنوان عوامل تأییدکننده مدنظر هستند. مهمترین تشخیص افتراقی، بین لنفوم و هیپرپلازی فولیکولار واکنشی است. در حین بررسی باید به امکان همراهی لنفوم منتشر سلول B بزرگ دقت شود. مبتلایان به لنفوم فولیکولار اغلب به گروه‌های با سلول‌های عمدتاً کوچک، مخلوط سلول‌های بزرگ و کوچک و گروه سلول‌های عمدتاً بزرگ تقسیم می‌شوند. با این که تمایز این موارد از یکدیگر ساده و یا خیلی دقیق نیست ولی در تعیین پیش‌آگهی بیماری دارای اهمیت هستند. بیماران مبتلا به لنفوم فولیکولار که در آنها سلول‌های بزرگ غالب هستند، دارای کسر تکثیر بالاتری بوده، به سرعت پیشرفت می‌کنند و با رژیم شیمی‌درمانی ساده، میزان بقای کمتری دارند.

شایعترین تظاهر لنفوم فولیکولار، ایجاد آدنوپاتی جدید بدون درد است. درگیری گره‌های لنفاوی مناطق مختلف معمول بوده و حتی درگیری مناطق غیرمعمول مانند گره‌های لنفاوی ناحیه اپی‌تروکلئار نیز دیده می‌شود. در هر حال، امکان درگیری هر عضوی وجود دارد و تظاهرات خارج گرهی نیز رخ می‌دهند. اکثر بیماران تب، تعریق، یا کاهش وزن ندارند و IPI آنها در نزدیک به ۵۰٪ موارد، صفر یا یک است. کمتر از ۱۰٪ بیماران IPI بالا (۴ یا ۵) دارند. نحوهٔ تعیین مرحلهٔ بیماری در مبتلایان به لنفوم فولیکولار بررسی‌های ذکرشده در جدول ۱۱-۱۳۴ را شامل می‌شود.

درمان لنفوم فولیکولار

لنفوم فولیکولار یکی از بدخیمی‌هایی است که با بهترین پاسخ به شیمی‌درمانی و پرتوتابی همراه می‌باشد. علاوه بر این در حدود ۲۵٪ بیمارانی که بدون درمان تحت نظر گرفته شدند، دچار بهبودی خودبخود (معمولاً به صورت گذرا) گردیدند. در بیماران بدون علامت، عدم شروع درمان و تحت‌نظر گرفتن بیمار بعنوان یک اقدام مناسب بوده و این امر به خصوص در افراد مسن در مرحلهٔ پیشرفتهٔ بیماری صدق می‌کند. در افراد نیازمند به درمان، در اغلب موارد، از داروی کلرامبوسیل یا سیکلوفسفامید به تنهایی یا شیمی‌درمانی ترکیبی با CVP یا CHOP استفاده می‌شود. با درمان کافی، بین ۷۵-۵۰٪ بیماران به بهبودی کامل دست می‌یابند. اگرچه در اکثر بیماران، بیماری عود می‌کند (به‌طور متوسط پس از ۲ سال) ولی حداقل ۲۰٪ آنها به مدت بیش از ده سال در وضعیت بهبودی قرار خواهند داشت. در بیماران نادر (۱۵٪) دچار لنفوم فولیکولار موضعی، استفاده از پرتودرمانی ناحیه‌ای در اکثریت باعث بقای عاری از بیماری به مدت طولانی خواهد شد.

برخی از درمان‌ها، نتایج موفقیت‌آمیزی را در درمان لنفوم فولیکولار نشان داده‌اند که از آن جمله می‌توان به عوامل سیتوتوکسیک مانند فلودارابین، عوامل بیولوژیک مثل اینترفرون آلفا، آنتی‌بادی‌های تک دودمانی همراه و یا بدون رادیو نوکلئیدها و واکسن‌های لنفوم اشاره کرد. به نظر می‌رسد تجویز اینترفرون α به آن دسته از بیمارانی که با رژیم‌های شیمی‌درمانی حاوی دوکسوروبیسین درمان شده و در بهبود کامل به سر می‌برند بقا را افزایش می‌دهد اما سمیت با اینترفرون روی کیفیت زندگی اثر می‌گذارد. تجویز آنتی‌بادی تک دودمانی rituximab در ۵۰-۳۵٪ از بیماران مبتلا به لنفوم فولیکولار راجعه قادر به ایجاد پاسخ عینی می‌باشد و به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی‌های نشاندار شده با رادیواکتیو به خوبی در بیش از ۵۰٪ موارد با پاسخ

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

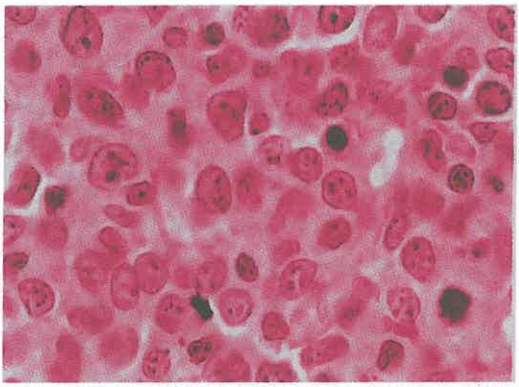
همراه هستند. اضافه کردن ریتوکسیماب به CHOP و سایر برنامه‌های شیمی‌درمانی ترکیبی نشان می‌دهد بقای کلی طولانی شده و خطر پیشرفت بافت‌شناختی کاهش یافته است. بهبودی کامل می‌تواند به میزان ۸۵٪ یا بیشتر در بیماران درمان‌شده با R-CHOP ملاحظه شود و مدت متوسط بهبودی می‌تواند بیشتر از ۶ یا ۷ سال باشد. درمان نگهدارنده متناوب با ریتوکسیماب حتی می‌تواند بهبودی را طولانی‌تر کند اگرچه طولانی‌شدن میزان بقای کلی کاملاً روشن نیست. نتایج کارآزمایی‌ها در مورد استفاده از واکسن تومور امیدوارکننده بوده است. هر دو نوع پیوند سلول‌های ریشه‌ای خونساز (اتولوگ و آلوژنیک) موجب بروز میزان بالای پاسخ کامل در بیماران مبتلا به لنفوم فولیکولار راجعه شده، و بهبود طولانی‌مدت ممکن است به میزان ۴۰٪ یا بیشتر در بیماران رخ دهد.

بیماران مبتلا به لنفوم فولیکولی با ارجحیّت سلول‌های بزرگ وقتی با شیمی‌درمانی تک‌دارویی تحت مداوا قرار گیرند بقای کوتاه‌تری خواهند داشت اما به نظر می‌رسد از رژیم شیمی‌درمانی ترکیبی حاوی یک آنتراسیکلین به اضافهٔ ریتوکسیماب سود برند. در صورتی که بیماری آنها به صورت تهاجمی درمان شود، بقای کلی چنین بیمارانی از مبتلایان به سایر لنفوم‌های فولیکولی کمتر نبوده و بقای عاری از شکست در آنها بیشتر است.

احتمال استحالهٔ بافت‌شناختی لنفوم فولیکولار به لنفوم منتشر سلول B بزرگ زیاد بوده، به حدود پنج تا هفت درصد در سال بالغ می‌شود. این استحاله در ۴۰٪ موارد با نمونه‌برداری‌های مکرر طی روند بیماری قابل تشخیص است و در کالبد شکافی تقریباً همهٔ بیماران وجود دارد. رشد سریع گره‌های لنفاوی ـ اغلب موضعی ـ و بروز علایم سیستمیک مثل تب، تعریق، و کاهش وزن معمولاً خبر از این استحاله می‌دهند. با وجودی که پیش‌آگهی این بیماران ضعیف است ولی درمان تهاجمی چند دارویی بعضی اوقات می‌تواند باعث بهبودی کامل در لنفوم منتشر سلول B بزرگ شود و گاهی بیماری به صورت لنفوم فولیکولار پایدار باقی می‌ماند. با استفاده بیشتر از R-CHOP جهت درمان لنفوم فولیکولار در زمان تشخیص، به نظر می‌رسد میزان پیشرفت بافت‌شناسی آن در حال کاهش است. R-CHOP یا bendamustine به اضافه ریتوکسیماب با درمان نگهدارنده متناوب ریتوکسیماب برای ۲ سال شایع‌ترین رویکرد درمانی استفاده شده است.

لنفوم منتشر سلول B بزرگ این لنفوم شایع‌ترین نوع لنفوم غیرهوجکینی بوده و تقریباً یک سوم کل موارد را شامل می‌شود. این لنفوم در برگیرنده مواردی است که پیشتر تحت عنوان لنفوم «مهاجم» یا «درجه متوسط» طبقه‌بندی می‌شدند. ویژگی‌های بالینی این نوع لنفوم در جدول ۱۰-۱۳۴ ذکر شده است.

یک آسیب‌شناس خون محرّب به درستی می‌تواند لنفوم منتشر سلول B بزرگ را تشخیص دهد (شکل ۸-۱۳۴). انجام مطالعات سیتوژنتیک و ژنتیک مولکولی برای تأیید بیماری لازم نمی‌باشد ولی براساس بعضی شواهد، تولید بیش از حد پروتئین BCL-2 با احتمال عود بیماری رابطه قوی دارد. زیرگروهی از بیماران دارای تومور با جهش در Bcl6 و جابجایی شامل MYC هستند. این گروه به نام لنفوم‌های "double hit" نامیده می‌شوند و رشد تهاجمی‌تر و پاسخ ضعیف‌تری به درمان نسبت به دیگر لنفوم‌های منتشر سلول B بزرگ دارند. بیماران دچار درگیری غالب مدیاستن، گاهی به صورت جداگانه و تحت عنوان لنفوم منتشر اولیه مدیاستنال سلول B بزرگ طبقه‌بندی می‌شوند. این گروه بیماران از لحاظ سنی جوان‌تر بوده (۳۷ سال) و درگیری افراد مؤنث بیشتر (۶۶٪) است. زیرگروه‌های لنفوم منتشر سلول B بزرگ شامل زیرگروه ایمونوبلاستیک و تومورهای همراه با فیبروز گسترده می‌باشند که توسط پاتولوژیست تشخیص داده می‌شوند اما به نظر می‌رسد ارزش مستقل و مهمی از نظر پیش‌آگهی نداشته باشند.



شکل ۸-۱۳۴. لنفوم منتشر سلول B بزرگ. سلول‌های نئوپلاستیک ناهمگن بوده، اما عمدتاً سلول‌هایی بزرگ با کروماتین وزیکولر و هستک‌های واضح هستند.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

لنفوم منتشر سلول B بزرگ می‌تواند به صورت درگیری اولیهٔ گره‌های لنفاوی یا بیماری مناطق خارج گرهی تظاهر کند. در بیش از ۵۰٪ بیماران در زمان تشخیص، درگیری خارج از گره‌های لنفاوی دیده می‌شود. شایع‌ترین محل‌های درگیر، دستگاه گوارش و مغز استخوان هستند که هر کدام در ۲۰-۱۵٪ موارد گرفتار می‌شوند. در واقع احتمال درگیری هر عضوی وجود دارد و به همین دلیل، برای تشخیص، انجام بیوپسی ضروری می‌باشد. به عنوان مثال لنفوم منتشر سلول B بزرگ پانکراس از لحاظ پیش‌آگهی از کارسینوم پانکراس بهتر می‌باشد اما بدون انجام بیوپسی از نظر دور می‌ماند. موارد تشخیص داده‌شدهٔ لنفوم منتشر سلول B بزرگ اولیهٔ مغز، رو به افزایش است. تشخیص سایر زیرگروه‌های غیرمعمول لنفوم منتشر سلول B بزرگ مانند لنفوم همراه با افیوژن جنب و لنفوم داخل عروقی، مشکل بوده، پیش‌آگهی آنها بسیار ضعیف می‌باشد.

بررسی اولیه بیماران شامل مطالعاتی است که در جدول ۱۱-۱۳۴ ذکر شده است. در صورت مرحله‌بندی دقیق، حدود ۵۰٪ بیماران درمرحله I یا II قرار داشته و در حدود ۵۰٪ نیز دچار لنفوم منتشر خواهند بود. در حدود ۱۵٪ موارد نمونه‌برداری مغز استخوان نشان‌دهندهٔ درگیری با لنفوم است. درگیری مغز استخوان با سلول‌های کوچک بسیار شایع‌تر از سلول‌های بزرگ است.

درمان لنفوم منتشر سلول B بزرگ

درمان اولیه تمامی بیماران مبتلا به لنفوم منتشر سلول B بزرگ باید شامل شیمی‌درمانی چند دارویی باشد. شایع‌ترین رژیم درمانی در آمریکا، CHOP همراه با ریتوکسیماب می‌باشد. به نظر می‌رسد تعداد دیگری از رژیم‌های شیمی‌درمانی ترکیبی حاوی آنتراسیکلین نیز به همان اندازه مؤثر باشند. بیماران دچار مرحله I و یا مرحله II غیرحجیم، به‌طور مؤثری به سه الی چهار دورهٔ شیمی‌درمانی ترکیبی با یا بدون پرتودرمانی ناحیه درگیر پاسخ می‌دهند. نیاز به انجام پرتودرمانی واضح نیست. میزان بهبود ۸۰-۷۰٪ در مرحلهٔ II بیماری و ۹۰-۸۵٪ در مرحلهٔ I بیماری مورد انتظار است.

در بیماران مبتلا به مرحلهٔ II حجیم، مرحلهٔ III یا IV، معمولاً شش الی هشت دورهٔ شیمی‌درمانی با CHOP، همراه با ریتوکسیماب تجویز می‌شود. نتایج یک مطالعه بالینی بزرگ نشان داد مصرف CHOP همراه با ریتوکسیماب نسبت به مصرف CHOP به تنهایی در بیماران مسن بهتر است. روش معمول در شیمی‌درمانی، تجویز چهار دوره درمان و سپس ارزیابی مجدد بیمار است. در صورت بهبود کامل، دو دوره درمان دیگر باید انجام شود و سپس درمان قطع گردد. به نظر می‌رسد با این روش در حدود ۸۰-۷۰٪ بیماران بهبود یافته و ۷۰-۵۰٪ از آنهایی که پاسخ داده‌اند علاج خواهند یافت. احتمال پاسخ به درمان با استفاده از سیستم IPI تخمین زده می‌شود. در حقیقت، IPI براساس پیامد بیماران مبتلا به لنفوم منتشر سلول B بزرگ که با رژیم‌های شبیه CHOP تحت درمان قرار می‌گرفتند، به وجود آمده است. در ۳۵٪ از بیماران دارای امتیاز کم IPI، درحد صفر تا یک، میزان بقای ۵ ساله بیش از ۷۰٪ می‌باشد، در حالی که همین میزان بقا در ۲۰٪ بیمارانی که امتیاز آنها ۴ تا ۵ می‌باشد، حدود ۲۰٪ است. افزودن ریتوکسیماب به CHOP هر یک از ارقام فوق را در حدود ۱۵٪ بهبود بخشیده است. نشان داده شده است که عوامل متعددی مانند ویژگی‌های مولکولی تومور، سطوح سیتوکین‌های در گردش و گیرنده‌های محلول و سایر شاخص‌های فرعی در پیش‌آگهی بیماری مؤثر هستند. با این حال، هیچ‌کدام به اندازهٔ IPI اثبات شده نیستند و از لحاظ بالینی به شکل یک‌دست به کار نرفته‌اند.

از آنجایی که تعدادی از بیماران نسبت به درمان آغازین مقاوم بوده یا پس از شیمی‌درمانی مؤثر دچار عود می‌شوند، ۴۰-۳۰٪ از بیماران در نقطه‌ای از سیرشان محتاج درمان نجات‌بخش[1] خواهند بود. رژیم‌های شیمی‌درمانی ترکیبی جایگزین در ۵۰٪ بیماران باعث بهبودی کامل می‌شوند ولی بقاء طولانی بدون بیماری در کمتر از ۱۰٪ دیده می‌شود. پیوند مغز استخوان اتولوگ از شیمی‌درمانی نجات‌بخش با دوز معمول اثر بهتری داشته و میزان بقای طولانی‌مدت بدون بیماری را در بیمارانی که لنفوم آنها پس از عود هنوز به شیمی‌درمانی حساس می‌باشد، به ۴۰٪ می‌رساند.

لنفوم/ لوسمی بورکیت لنفوم / لوسمی بورکیت نوعی بیماری نادر در بزرگسالان در ایالات متحده بوده و کمتر از ۱٪ لنفوم‌های غیرهوجکینی را به خود اختصاص می‌دهد، در مقابل در کودکان عامل ۳۰٪ لنفوم‌های غیرهوجکینی است.

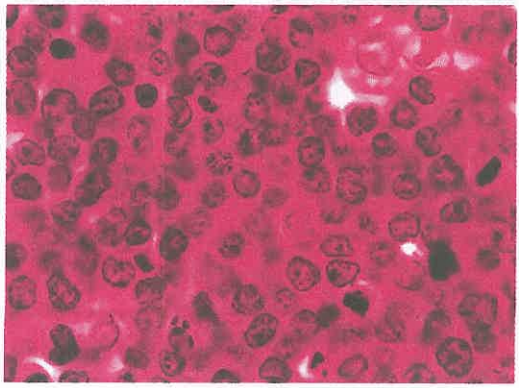
1- salvage

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

لوسمی بورکیت یا L3 ALL، بخش کوچکی از موارد لوسمی حاد در کودکان و بزرگسالان را شامل می‌شود. ویژگی‌های بالینی لنفوم بورکیت در جدول ۱۰-۱۳۴ ذکر شده‌اند.

لنفوم بورکیت توسط یک آسیب‌شناس خون، با درجهٔ بالایی از صحت قابل تشخیص است. سلول‌های این نوع لنفوم از نظر شکل و اندازه، همگن هستند (شکل ۹-۱۳۴). نشان دادن کسر بسیار بالای سلول‌های در حال تکثیر و وجود t(8;14) یا یکی از انواع آن ازجمله t(2;8) (c-myc و ژن زنجیرهٔ سبک λ) یا t(8;22) (c-myc و ژن زنجیرهٔ سبک κ) تأییدکنندهٔ تشخیص است. لوسمی سلول بورکیت با مشاهدهٔ نودهٔ یکنواخت بارز از سلول‌هایی با اندازهٔ متوسط که دارای هستهٔ گرد، هستک‌های متعدد، و سیتوپلاسم بازوفیلی همراه با واکوئول‌های سیتوپلاسمی هستند، قابل تشخیص است. نشان‌دادن بروز ایمونوگلبولین بر سطح سلول‌ها و یکی از ناهنجاری‌های سیتوژنتیک مذکور تأییدکنندهٔ تشخیص است.

سه شکل متمایز بالینی از لنفوم بورکیت قابل شناسایی هستند که عبارت‌اند از: بومی[1]، تک‌گیر[2]، و همراه با نقص ایمنی. لنفوم‌های بورکیت نوع اندمیک و تک‌گیر اغلب در کودکان آفریقایی و نوع تک‌گیر در کشورهای غربی دیده می‌شوند. نوع همراه با نقص ایمنی، در مبتلایان به HIV بروز می‌کند.



شکل ۹-۱۳۴. لنفوم بورکیت. سلول‌های نئوپلاستیک، سلول‌های B همگون با اندازه متوسط هستند که اشکال میتوزی به طور شایع در آنها دیده می‌شود (نسبت رشد بالا). ماکروفاژهای واکنشی به‌طور پراکنده در تومور حضور دارند و سیتوپلاسم رنگ پریده آنها در زمینه سلول‌های توموری آبی‌رنگ باعث می‌شود که این تومور، ظاهر آسمان پر ستاره پیدا کند.

گاهی اوقات پاتولوژیست‌ها بین لنفوم بورکیت از لنفوم منتشر سلول B بزرگ دچار مشکل می‌شوند. در گذشته نوعی لنفوم غیرهوجکینی مابین این دو حالت قایل بودند که در هنگام بررسی، از هر دو حالت فوق به صورت کامل قابل تمایز نبود. تمایز بین دو گونهٔ عمدهٔ لنفوم غیرهوجکینی مهاجم سلول B گاهی اوقات براساس مشاهدهٔ کسر در حال تکثیر بسیار بالای سلول‌ها در بیماران مبتلا به لنفوم بورکیت (یعنی اساساً ۱۰۰٪ سلول‌های توموری در چرخه قرار دارند) به علت c-myc غیرقابل کنترل، ممکن می‌باشد.

اکثر بیماران مبتلا به لنفوم بورکیت، در ایالات متحده دچار لنفادنوپاتی محیطی و یا تودهٔ شکمی هستند. بیماری به سرعت پیشرفت کرده و تمایل به متاستاز به CNS دارد. بررسی اولیه باید شامل بررسی مایع مغزی نخاعی برای رد درگیری CNS باشد. سایر بررسی‌های لازم شامل مواردی هستند که در جدول ۱۱-۱۳۴ ذکر شده‌اند. درصورت شک به لنفوم بورکیت، تشخیص و تعیین مرحلهٔ بیماری باید بدون تأخیر انجام شود. این بیماری سریع‌ترین تومور پیشروندهٔ انسانی بوده و تأخیر در شروع درمان، اثر مهمی در پیش‌آگهی بیمار دارد.

درمان لنفوم بورکیت

درمان لنفوم بورکیت در کودکان و بزرگسالان باید طی ۴۸ ساعت پس از تشخیص بیماری آغاز شده، شامل کاربرد رژیم‌های شیمی‌درمانی ترکیبی شدید از جمله دوزهای بالای سیکلوفسفامید باشد. درمان پیشگیری‌کننده برای CNS، ضروری می‌باشد. لنفوم بورکیت یکی از نخستین بدخیمی‌های انسانی بوده که نشان داده است از طریق شیمی‌درمانی قابل درمان می‌باشد. امروزه با استفاده از درمان‌های مؤثر و به موقع، میزان بهبودی در کودکان و بزرگسالان جوان به ۸۰-۷۰٪ می‌رسد. درمان نجات‌بخش در بیمارانی که به درمان اولیه پاسخ نمی‌دهند، مؤثر نمی‌باشد که نشان‌دهندهٔ اهمیت رویکرد درمانی اولیه در این بیماران است.

سایر بدخیمی‌های لنفوئید سلول B

لوسمی پرولنفوسیتیک سلول B با ارتشاح خون و مغز استخوان توسط لنفوسیت‌های بزرگ دارای هستک‌های واضح،

1- endemic 2- sporadic

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مشخص می‌شود. بیماران به‌طور معمول دارای شمارش گویچه سفید بالا، بزرگی طحال و لنفادنوپاتی مختصر هستند. احتمال پاسخ کامل به درمان، ضعیف است.

لوسمی سلول مودار[1]، بیماری نادری است که عمدتاً در مردان مسن دیده می‌شود. تظاهر معمول آن پان‌سیتوپنی می‌باشد، ولی احتمال بروز لوسمی هم وجود دارد. بزرگی طحال در این بیماری معمول می‌باشد. سلول‌های بدخیم ظاهراً دارای زواید «مودار» هستند که در میکروسکوپ نوری و الکترونی قابل‌مشاهده بوده و دارای الگوی رنگ‌آمیزی مشخصی در رنگ‌آمیزی اسیدفسفاتاز مقاوم به تارترات می‌باشند. به‌طور معمول امکان آسپیراسیون مغز استخوان وجود ندارد و بیوپسی آن نشان‌دهندهٔ الگوی فیبروز همراه با ارتشاح گستردهٔ سلول‌های بدخیم می‌باشد. بیماران دچار این اختلال، مونوسیتوپنی دارند مستعد عفونت‌های غیر معمول مانند عفونت با مایکوباکتریوم آویوم انتراسلولار و سندرم‌های التهاب عروقی[2] هستند. لوسمی سلول مویی به درمان با اینترفرون آلفا، پنتوستاتین یا کلادریبین[3] پاسخ داده و داروی آخر، معمولاً بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. بهبودی کامل بالینی با کلادریبین در اکثر بیماران رخ داده، بقای طولانی‌مدت بدون بیماری به‌وفور دیده می‌شود. بسیاری از این تومورها دارای جهش V600E BRAF هستند و متعاقباً به مهارکننده‌های BRAF مانند vemurafenib پاسخ می‌دهند.

لنفوم ناحیهٔ حاشیهٔ طحالی[4]، براساس ارتشاح پولپ سفید طحال با لنفوسیت‌های B کوچک و تک دودمانی شناسایی می‌شود. این بیماری ضایعهٔ نادری است که می‌تواند به صورت لنفوم یا لوسمی تظاهر نماید. تشخیص قطعی اغلب در حین طحال‌برداری داده می‌شود که یک درمان مؤثر نیز محسوب می‌شود. ضایعهٔ مذکور بسیار مخفی و بی‌سروصدا است اما در صورت نیاز به شیمی‌درمانی، شایعترین روش درمان، استفاده از کلرامبوسیل می‌باشد.

لنفوم لنفوپلاسماسیتیک، تظاهر بافتی ماکروگلبولینمی والدنشتروم می‌باشد (فصل ۱۳۶). بسیاری از این تومورها جهش ویژه‌ای را به همراه دارند L265P در MYD88، یک تغییر که منجر به فعال شدن NF-κB می‌شود. این لنفوم با عفونت هپاتیت C همراهی داشته و به نظر می‌رسد یک ارتباط سببی بین آنها وجود داشته باشد. بیماران به‌طور معمول با لنفادنوپاتی، بزرگی طحال، درگیری مغز استخوان، و گاهی درگیری خون محیطی مراجعه می‌کنند. سلول‌های تومور، CD5 را ارایه نمی‌کنند. بیماران اغلب دارای پروتئین IgM تک دودمانی می‌باشند که سطح بالای آن با علائم افزایش چسبندگی خون می‌تواند تظاهر غالب بیماری باشد. درمان این نوع لنفوم ممکن است عمدتاً برای کاهش مقدار پروتئین غیرطبیعی (در صورت وجود) انجام شود ولی اغلب با شیمی‌درمانی همراه است. از کلرامبوسیل، فلودارابین و کلادریبین به این منظور استفاده می‌شود. متوسط بقای ۵ سالهٔ بیماران حدود ۶۰٪ می‌باشد.

لنفوم ناحیهٔ حاشیهٔ گره لنفاوی[5] که با نام لنفوم مونوسیتوئید B نیز خوانده می‌شود، حدود یک درصد از لنفوم‌های غیرهوجکینی را تشکیل می‌دهد. این لنفوم در زنان مختصری بیش از مردان دیده می‌شود و به صورت بیماری منتشر (مراحل III و IV) در ۷۵٪ موارد تظاهر می‌یابد. تقریباً در یک‌سوم موارد، درگیری مغز استخوان وجود دارد و بیماری گاهی به‌صورت لوسمی تظاهر می‌یابد. مراحل بررسی و درمان آن همانند لنفوم فولیکولار می‌باشد. حدود ۶۰٪ از بیماران مبتلا به لنفوم ناحیهٔ حاشیهٔ گره لنفاوی، مدت ۵ سال پس از تشخیص زنده می‌مانند.

بدخیمی‌های ناشایع‌تر دیگر سلول B در فصل ۱۳۵e بحث شده‌اند.

بدخیمی‌های مربوط به پیش‌ساز سلول T

لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول T

بدخیمی‌های پیش‌سازهای سلول T ممکن است به صورت ALL یا لنفوم مهاجم بروز نمایند. این نوع بدخیمی‌ها در کودکان و بالغین جوان شایع بوده و درگیری در مردان بیش از زنان دیده می‌شود.

ALL پیش‌ساز سلول T می‌تواند به صورت نارسایی مغز استخوان بروز کند، اگرچه شدت کم‌خونی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی، از ALL پیش‌ساز سلول B کمتر است. شمارش بالای گلبول‌های سفید، توده در مدیاستن، لنفادنوپاتی و بزرگی کبد و طحال اغلب در این بیماران دیده می‌شود. این نوع لنفوم اغلب در بزرگسالان جوان به صورت تودهٔ بزرگی در مدیاستن و افیوژن پلور بروز می‌کند. هر دو حالت تمایل به درگیری CNS دارند و درگیری CNS اغلب در زمان تشخیص بیماری وجود دارد.

1- hairy cell Leukemia
2- vasulitic syndromes
3- Cladribine
4- splenic marginal zone lymphoma
5- nodal marginal zone lymphoma

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

درمان لوسمی / لنفوم لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول T

به نظر می‌رسد کودکان مبتلا به ALL سلول T از درمان القاکنندهٔ[1] بسیار شدید و رژیم‌های تثبیت‌کننده[2] سود می‌برند. اکثر بیماران که بدین صورت تحت‌درمان قرار گرفته‌اند، بهبود می‌یابند. کودکان بزرگتر و بالغین جوان نیز اغلب با رژیم‌های «شبه لوسمی» تحت درمان قرار می‌گیرند. پیش‌آگهی در افراد با درگیری موضعی عالی می‌باشد. وجود سن بالا از عوامل تضعیف پیش‌آگهی به شمار می‌آید. بزرگسالان مبتلا به ALL پیش‌ساز سلول T که دارای مقادیر زیاد LDH، یا درگیری CNS یا مغز استخوان هستند، اغلب به عنوان بخشی از درمان اولیه خود نیاز به پیوند مغز استخوان دارند.

اختلالات مربوط به سلول T بالغ (محیطی)

مایکوزیس فونگوئید[3] مایکوزیس فونگوئید با نام لنفوم پوستی سلول T نیز شناخته می‌شود. این لنفوم اغلب توسط متخصصان پوست گزارش می‌شود. سن متوسط شروع بیماری اواسط دهه پنجم زندگی می‌باشد. درگیری در مردان و سیاه‌پوستان بیشتر است.

مایکوزیس فونگوئید نوعی لنفوم بی‌سروصدا می‌باشد که اغلب بیماران، به مدت‌های طولانی به صورت اگزما یا درماتیت، قبل از تشخیص لنفوم با آن درگیر بوده‌اند. ضایعات پوستی از مرحله لکه‌ای[4] به پلاک و سپس به تومورهای جلدی تبدیل می‌شوند. در ابتدای بیماری، تشخیص با استفاده از بیوپسی مشکل بوده و باید با پی‌گیری مستمر به آن دست یافت. در مراحل پیشرفته، لنفوم می‌تواند به گره‌های لنفاوی و احشای مختلف گسترش یابد. نوعی سندرم ویژه در این بیماران، شامل اریترودرمی منتشر و وجود سلول توموری در جریان خون، به عنوان سندرم سزاری[5] شناخته می‌شود.

به ندرت، بیماران دچار درگیری موضعی در مراحل اولیه، با پرتودرمانی (غالباً پرتوتابی الکترون[6] به تمام پوست بدن) معالجه می‌شوند. موارد پیشرفته‌تر بیماری با مصرف استروئید موضعی، نیتروژن موستارد موضعی، فتوتراپی، پسورالن همراه با پرتوی فرابنفش A (PUVA)، فتوفرزیس خارج بدن، رتینوئیدها (bexarotene)، پرتوتابی الکترون، اینتروفرون، آنتی‌بادی‌ها، سموم متصل به سایر مواد، مهارکننده‌های داستیلاز هیستون و درمان سیتوتوکسیک سیستمیک، درمان می‌شود. متأسفانه درمان‌های مذکور تنها جنبهٔ تسکینی دارند.

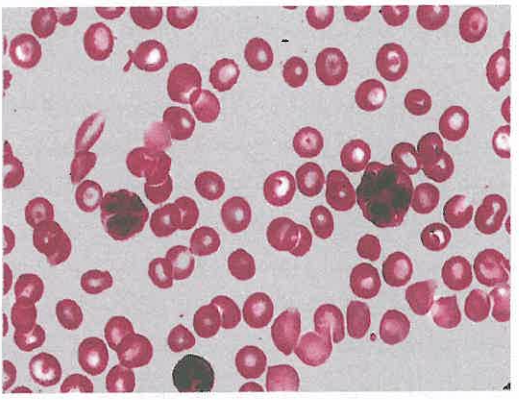
لنفوم / لوسمی سلول T بزرگسالان لنفوم / لوسمی سلول T بزرگسالان یکی از تظاهرات عفونت با رتروویروس HTLV-1 می‌باشد. انتقال این عفونت از طریق جفت، شیر مادر، انتقال خون و تماس جنسی صورت می‌گیرد. کسانی که از طریق شیر مادر، ویروس را کسب کرده‌اند، استعداد بیشتری برای ایجاد لنفوم دارند ولی همچنان خطر ابتلا تنها ۲/۵٪ و متوسط دورهٔ نهفتگی ۵۵ سال می‌باشد. آزمایش شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HTLV-1 و کاربرد روش‌های مؤثر بهداشت اجتماعی می‌تواند به‌طور نظری به ناپدید شدن لنفوم / لوسمی سلول T بالغین منجر گردد. پاراپارزی اسپاستیک گرمسیری، تظاهر دیگر عفونت حاصل از HTLV-1 (فصل ۲۲۵e) بوده که با مدت زمان نهفتگی کوتاهتری ایجاد می‌شود (۳-۱ سال). این حالت بیشتر در افرادی دیده می‌شود که طی دوران بزرگسالی از طریق جنسی یا انتقال خون آلوده شده‌اند.

تشخیص لنفوم / لوسمی سلول T بزرگسالان توسط یک آسیب‌شناس خون ماهر و بر اساس تظاهر ریخت‌شناختی بارز، شناسایی ایمونوفنوتیپ سلول T (CD4+) در سلول‌های بدخیم و وجود آنتی‌بادی ضدHTLV-1 در سرم صورت می‌گیرد. بررسی خون محیطی معمولاً کمک‌کننده بوده که در آن سلول‌های غیرطبیعی CD4+ با هسته دندانه‌دار و اشکال متنوع به نام سلول «گل»[7] دیده می‌شوند (شکل ۱۰-۱۳۴).

بخش کوچکی از بیماران از لحاظ بالینی، سیر تدریجی و بقای طولانی دارند. درحالیکه اغلب بیماران دچار بیماری تهاجمی بوده، با لنفادنوپاتی، بزرگی کبد و طحال، ارتشاح پوستی، ارتشاح ریوی، هیپرکلسمی، ضایعات لیتیک استخوان و سطح بالای LDH تظاهر می‌کنند. ضایعات پوستی به صورت پاپول، پلاک، تومور و زخم می‌باشند. ضایعات ریوی یا به صورت تومور هستند یا به علت نقص

1- induction
2- consolidation
3- mycosis fungoides
4- patch
5- sézary's syndrome
6- electron beam irradiation
7- "flower" cells

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱۰-۱۳۴. لنفوم / لوسمی سلول T بالغین. در گستره خون محیطی، سلول‌های لوسمی با هسته‌های «گل شکل» دیده می‌شوند.

ایمنی زمینه‌ای در بیمار به صورت عفونت‌های فرصت‌طلب ظهور می‌کنند. درگیری مغز استخوان معمولاً وسیع نیست و کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی معمولاً واضح نمی‌باشند. اگرچه استفاده از شیمی‌درمانی چند دارویی با پاسخ عینی[1] خوبی همراه است ولی بهبودی کامل و حقیقی، غیرمعمول می‌باشد. متوسط بقای بیماران حدود هفت ماه می‌باشد. یک مطالعه کوچک فاز II میزان پاسخ بالا به درمان با اینترفرون به همراه زیدوودین و آرسنیک تری‌اکسید را گزارش کرد.

لنفوم سلول T/null بزرگ آناپلاستیک این نوع لنفوم قبلاً به عنوان کارسینومای تمایزنیافته یا هیستیوسیتوز بدخیم شناخته می‌شد. با کشف آنتی‌ژن CD30 یا Ki-1 و روشن‌شدن این نکته که برخی از بیماران که پیشتر تحت عنوان بدخیمی‌های طبقه‌بندی نشده قرار می‌گرفتند واجد این آنتی‌ژن هستند، این نوع جدید لنفوم شناسایی گردید. در مرحله بعدی، کشف t(2;5) که باعث بروز بیش از حد پروتئینی به نام کیناز لنفوم آناپلاستیک (ALK) می‌شود، باعث تأیید نظریه فوق گردید. این نوع لنفوم حدود ۲٪ لنفوم‌های غیرهوجکین را تشکیل می‌دهد. تظاهرات بالینی این لنفوم در جدول ۱۰-۱۳۴ ذکر شده‌اند.

تشخیص لنفوم سلول *T/null* بزرگ آناپلاستیک توسط آسیب‌شناس خون مجرب و بر اساس شناسایی تصویر ریخت‌شناختی بارز وایمونوفنوتیپ سلول T یا سلول null با حضور CD30، صورت می‌گیرد. با اثبات وجود t(2;5) و / یا تولید بیش از حد پروتئین ALK تشخیص این بیماری تأیید می‌شود. برخی از لنفوم‌های منتشر سلول B بزرگ نیز نمای آناپلاستیک دارند ولی از لحاظ سیر بالینی و نیز پاسخ به درمان، مشابه سایر لنفوم‌های منتشر سلول B بزرگ هستند. درصد کمی از لنفوم‌های آناپلاستیک ALK منفی هستند.

بیماران مبتلا به لنفوم سلول T/null بزرگ آناپلاستیک مشخصاً جوان (متوسط ۳۳ سال) و مذکر (حدود ۷۰٪) هستند. حدود ۵۰٪ بیماران در مرحله I یا II بوده و مابقی آنها دچار مراحل پیشرفته‌تر بیماری می‌باشند. علائم سیستمیک و افزایش سطح LDH در حدود نیمی از بیماران دیده می‌شود. به ندرت مغزاستخوان و دستگاه گوارش درگیر می‌شوند ولی ابتلای پوست اغلب وجود دارد. برخی از بیماران که بیماری آنها محدود به پوست است، دچار اختلال متفاوت و رشد کندتری هستند که به نام لنفوم سلول *T/null* بزرگ آناپلاستیک پوستی خوانده شده، احتمالاً با پاپولوز لنفوماتوئید[2] مرتبط می‌باشد.

درمان لنفوم سلول T/null بزرگ آناپلاستیک

رژیم‌های درمانی مناسب این بیماری، مشابه سایر لنفوم‌های مهاجم مانند لنفوم منتشر سلول B بزرگ می‌باشند. با این تفاوت که پادتن اختصاصی علیه سلول B، ریتوکسیماب حذف می‌شود. در کمال تعجب، با وجود آناپلاستیک‌بودن ظاهر بیماری، مبتلایان به این نوع لنفوم، بین سایر لنفوم‌های مهاجم، از بهترین میزان بقا برخوردار هستند. میزان بقای ۵ ساله بیماران به بیش از ۷۵٪ می‌رسد. با وجود اینکه عوامل تعیین پیش‌آگهی مانند IPI سبب پیش‌بینی نتایج درمانی می‌شوند ولی تولید زیاد پروتئین ALK به عنوان عامل مهمی در تعیین پیش‌آگهی بیماری مطرح بوده و بیماران دارای تولید بالای این پروتئین، پاسخ درمانی بهتری از خود نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد، crizotinib، مهارکنندهٔ ALK نیز در درمان بسیار فعال باشد. به علاوه ایمونوتوکسین CD30، brentuximab vedotin در این بیماری فعال است.

لنفوم سلول T محیطی لنفوم‌های سلول T محیطی

1- objective

2- lymphomatoid papulosis

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

دربرگیرنده یک گروه از نئوپلاسم‌های مهاجم با ریخت‌شناسی ناهمگن می‌باشند که از لحاظ وجود ایمونوفنوتیپ سلول T بالغ مشترک هستند. این موارد حدود ۷٪ لنفوم‌های غیرهوجکینی را بخود اختصاص می‌دهند. تعدادی از سندرم‌های بالینی متمایز دراین گروه قرار می‌گیرند. ویژگی‌های بالینی مبتلایان به این لنفوم در جدول ۱۰-۱۳۴ ذکر شده است.

تشخیص لنفوم سلول T محیطی یا هریک از زیرگروه‌های اختصاصی آن، نیاز به حضور یک آسیب‌شناس خون مجرب، مقدار کافی نمونه و تعیین ایموفنوتیپ دارد. اکثر لنفوم‌های سلول T محیطی CD4+ بوده ولی تعداد اندکی حاوی $CD8^+$ یا $CD4^+$ و $CD8^+$ (هر دو)، یاایمونوفنوتیپ NK-cell می‌باشند. تاکنون، ناهنجاری ژنتیکی خاصی برای آن شناخته‌نشده ولی امکان جابجایی ژنهای گیرنده آنتی‌ژن سلول T برروی کروموزوم ۷ یا ۱۴ وجود دارد. تشخیص افتراقی بیماران مشکوک به این لنفوم، فرآیندهای ارتشاحی واکنشی سلول T می‌باشد. در بعضی از بیماران، شناسایی سلول‌های T تک دودمانی ازطریق بررسی بازآرایی ژن گیرندهٔ سلول T، برای تشخیص بیماری لازم می‌باشد.

بررسی اولیه بیماران مبتلا به لنفوم سلول T محیطی شامل مواردی است که در جدول ۱۱-۱۳۴ جهت تعیین مرحلهٔ بیماری در مبتلایان به لنفوم غیرهوجکینی ذکر شده است. متأسفانه بیماران مبتلا به لنفوم سلول T محیطی معمولاً با عوامل مرتبط با پروگنوز ضعیف مراجعه می‌کنند، به‌طوریکه در بیش از ۸۰٪ بیماران، نمره IPI مساوی یا بیشتر از ۲ می‌باشد و در بیش از ۳۰٪ نمره IPI مساوی یا بیشتر از ۴ است. بر این اساس، این نوع لنفوم از عاقبت خوبی برخوردار نیست و تنها ۲۵٪ بیماران، ۵ سال پس از تشخیص بیماری زنده می‌مانند. رژیم‌های درمانی همانند رژیم‌های درمانی لنفوم منتشر سلول B بزرگ (بدون ریتوکسیماب) هستند ولی لنفوم سلول T محیطی پاسخ ضعیف‌تری نسبت به درمان نشان می‌دهد. به این دلیل پیوند سلول‌های ریشه‌ای خونساز از ابتدای تشخیص بیماری در بیماران جوان مدنظر قرار می‌گیرد.

تعدادی از سندرم‌های بالینی خاص، در گروه لنفوم سلول T محیطی قرار می‌گیرند. لنفوم سلول T آنژیوایمونوبلاستیک[1] یکی از شایعترین زیرگروهها محسوب می‌شود که تا حدود ۲۰٪ لنفوم‌های سلول T را به خود اختصاص می‌دهد. این بیماران اغلب با تابلوی لنفادنوپاتی منتشر، تب، کاهش وزن، بثورات پوستی و هیپرگاماگلبولینمی چنددودمانی مراجعه می‌کنند. در برخی از افراد افتراق بیماری از اختلالات واکنشی مشکل است.

لنفوم سلول *T/NK* خارج گرهی نوع بینی[2]، نوع دیگری از این لنفوم بوده که به نام لنفوم مرکزرگی[3] نیز نامیده می‌شود و در گذشته به نام گرانولوم خط میانی کشنده[4] خوانده می‌شد. این اختلال در آسیا و آمریکای جنوبی، در مقایسه با آمریکای شمالی و اروپا، شایع‌تر است. به نظر می‌رسد که EBV نقش سببی داشته باشد. اگرچه این لنفوم بیشتر راه‌های هوایی فوقانی را درگیر می‌سازد ولی امکان ابتلای سایر اعضاء وجود دارد. بیماری مهاجم بوده و اغلب بیماران دچار سندرم هموفاگوسیتیک[5] می‌باشند. با درگیری خون محیطی و مغز استخوان، افتراق بین این بیماری و لوسمی ممکن است مشکل شود. برخی از بیماران به درمان تهاجمی با شیمی درمانی چند دارویی پاسخ می‌دهند ولی نتایج حاصل از درمان ضعیف می‌باشند.

لنفوم سلول *T* روده‌ای نوع انتروپاتی، بیماری نادری است که در بیماران درمان نشده مبتلا به انتروپاتی حساس به‌گلوتن اتفاق می‌افتد. بیماران اغلب تحلیل رفته[6] هستند و گاهی دچار پارگی روده می‌شوند. پیش‌آگهی بیماری ضعیف است. لنفوم سلول *T* کبدی ـ طحالی $\gamma\delta$، نوعی بیماری سیستمیک بوده که با ارتشاح سینوزوئیدهای کبد، طحال و مغز استخوان توسط سلول‌های T بدخیم همراه است. تودهٔ توموری دیده نمی‌شود. بیماری با علایم سیستمیک همراه است و اغلب تشخیص آن دشوار است. نتیجه درمان ضعیف است. لنفوم سلول *T* پوستی مشابه پانیکولیت[7] اختلال نادری است که با پانیکولیت قابل اشتباه می‌باشد. بیماران باندول‌های متعدد زیرپوستی مراجعه می‌کنند که این ضایعات به تدریج پیشرفت کرده و ممکن است زخمی شوند. پاسخ به درمان ضعیف است. بروز سندرم هموفاگوسیتیک شایع می‌باشد. ایجاد سندرم هموفاگوسیتیک (کم‌خونی شدید، بلع گویچه‌های قرمز توسط مونوسیت‌ها و ماکروفاژها، سطوح بالای فریتین) در سیر هر نوع لنفوم سلول T محیطی، معمولاً با عاقبت مهلکی همراه است.

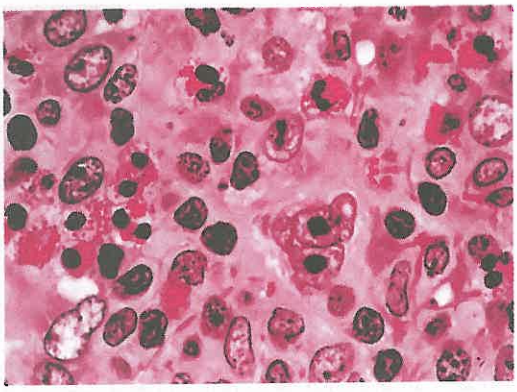
1- angioimmunoblastic
2- extranodal T/NK cell lymphoma of nasal type
3- angiocentric
4- lethal midline granuloma
5- hemophagocytic syn.
6- wasted
7- panniculitis

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بیماری هوجکین

بیماری هوجکین کلاسیک میزان وقوع بیماری هوجکین در ایالات متحده به حدود ۹۰۰۰ مورد در سال می‌رسد که ظاهراً فراوانی آن در حال افزایش نمی‌باشد. اکثر بیماران دچار لنفادنوپاتی قابل لمس و بدون حساسیت هستند. در اکثر موارد، این آدنوپاتی در ناحیه گردن، ناحیه فوق ترقوه‌ای و زیربغل قرار دارد. در بیش از نیمی از بیماران در زمان تشخیص، آدنوپاتی مدیاستن وجود دارد که گاهی این حالت اولین تظاهر بیماری محسوب می‌شود. وقوع بیماری هوجکین زیردیافراگمی غیرمعمول بوده و بیشتر در مردان مسن ملاحظه می‌شود. تقریباً یک سوم بیماران با تب، تعریق شبانه و / یا کاهش وزن، ـ علایم B در طبقه‌بندی Ann Arbor (جدول ۸-۱۳۴) ـ مراجعه می‌نمایند. گاهی بیماران هوجکین به دلیل تب با علت ناشناخته[1] مراجعه می‌نمایند. این حالت در بیماران مسن‌تری شایع می‌باشد که دچار بیماری هوجکین با سلول مختلط در ناحیه شکم هستند. به ندرت تب روزها تا هفته‌ها ادامه داشته و پس از آن فواصل بدون تب بروز می‌کند و سپس تب عود می‌نماید. این حالت به عنوان تب *Pel-Epstein* معروف است. گاهی بیماری هوجکین خود را با تظاهرات غیرمعمول نشان می‌دهد؛ این موارد عبارت‌اند از: خارش شدید و بدون توجیه، اختلالات پوستی مانند اریتم ندوزوم و آتروفی ایکتیوزیفورم، دژنرسانس مخچه‌ای پارانئوپلاستیک و سایر اختلالات CNS، سندرم نفروتیک، کم‌خونی همولیتیک ایمنی و ترومبوسیتوپنی ایمنی، هیپرکلسمی و درد در گره‌های لنفاوی پس از نوشیدن الکل.

تشخیص بیماری هوجکین با بررسی مقدار کافی بیوپسی توسط آسیب‌شناس خون مجرب امکان‌پذیر می‌باشد. در ایالات متحده اکثر بیماران جزء گروه اسکلروز ندولر بوده و بخش کوچکی از آنها مبتلا به بیماری هوجکین با سلول‌های مختلط هستند. بیماری هوجکین با برتری لنفوسیت و یا کاهش لنفوسیت نادر می‌باشد. بیماری هوجکین با سلول‌های مختلط یا کاهش لنفوسیت اغلب در مبتلایان به عفونت HIV دیده می‌شود (شکل ۱۱-۱۳۴). بیماری هوجکین توموری است که به وسیله سلول‌های نئوپلاستیک نادر از منشأ سلول B شناسایی می‌شود (ژن‌های ایمونوگلبولین که بازآرایی می‌شوند اما بیان نمی‌شوند) و این



شکل ۱۱-۱۳۴. بیماری هوجکین با سلول‌های مختلط. یک سلول رید ـ اشترنبرگ در نزدیکی مرکز شکل دیده می‌شود (سلول بزرگی با هسته دولُبی و هستک‌های واضح با ظاهر «چشمان جغد»). اکثریت سلول‌ها، لنفوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌های طبیعی هستند که یک ارتشاح سلولی متنوع را به وجود آورده‌اند.

تومور عمدتاً ارتشاح التهابی پلی‌کلونال می‌باشد که احتمالاً واکنشی به تولید سیتوکین‌ها به وسیله سلول‌های توموری است. تشخیص‌های افتراقی بیوپسی گره‌های لنفاوی مشکوک هوچکین، شامل وجود روند التهابی، منونوکلئوز، لنفوم غیرهوجکینی، لنفادنوپاتی ناشی از فنی‌توئین و بدخیمی‌های غیرلنفاوی می‌باشند.

مراحل ارزیابی بیمار مبتلا به بیماری هوجکین جهت مرحله‌بندی شامل گرفتن شرح حال دقیق و کامل، معاینه کامل، انجام شمارش کامل سلول‌های خونی، ESR، آزمون‌های شیمی سرم از جمله LDH، رادیوگرافی از قفسه‌سینه، CT اسکن از قفسه‌سینه، شکم و لگن و بیوپسی از مغز استخوان می‌باشند. بسیاری از بیماران باید تحت اسکن PET یا گالیوم نیز قرار بگیرند. با وجود استفادهٔ نادر، لنفانژیوگرام از هر دو پا مفید خواهد بود. اسکن‌های PET و گالیم جهت اثبات بهبودی، بیشترین کاربرد را دارد. زمانی انجام لاپاراتومی برای مرحله‌بندی بیماری هوجکین پرطرفدار بود ولی درحال حاضر به دلیل افزایش اتکا به درمان سیستمیک (بجای درمان موضعی)، اقدام به جراحی به ندرت صورت می‌گیرد.

1- fever of unknown origin

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

درمان بیماری هوجکین کلاسیک

میزان درمان قطعی مبتلایان به بیماری هوجکین موضعی به بیش از ۹۰٪ می‌رسد. در بیماران با عوامل پیش‌آگهی خوب، انجام پرتودرمانی گسترده از قابلیت درمانی بالایی برخوردار است. به صورت فزاینده‌ای بیماران به صورت اولیه، در هر مرحله‌ای که باشند، تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند. بیماران مبتلا به بیماری محدود و یا با پیش‌آگهی خوب، تحت تجویز کوتاه‌مدت شیمی‌درمانی و به دنبال آن پرتودرمانی گره‌های لنفاوی درگیر قرار می‌گیرند. بیماران مبتلا به شکل گسترده‌تر بیماری یا آنهایی که علایم B را نشان می‌دهند یک دورهٔ شیمی‌درمانی کامل دریافت می‌کنند. محبوب‌ترین رژیم‌های شیمی‌درمانی عبارت‌اند از: داکسوروبیسین، بلئومایسین، وین‌بلاستین و داکاربازین (ABVD). امروزه در ایالات متحده برای اکثر بیماران رژیم ABVD تجویز می‌شود، اما یک رژیم شیمی‌درمانی هفتگی به نام *Starford V* به مدت ۱۲ هفته به طور فزاینده‌ای محبوبیت یافته است. البته در این روش درمانی، از پرتودرمانی نیز استفاده می‌شود که می‌تواند باعث بروز عوارض دیررس تهدیدکنندهٔ حیات مانند بیماری زودرس عروق کرونر و ایجاد تومورهای توپر ثانویه شود. در اروپا استفاده از یک رژیم درمانی با دوز بالا بنام *BEACOPP* که حاوی داروهای آلکیله‌کننده می‌باشد، مقبولیت یافته است و ممکن است در بیماران بسیار پرخطر نتایج بهتری داشته باشد. عمر طولانی‌مدت عاری از بیماری در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته، در غیاب علائم سیستمیک، بیش از ۷۵٪ و در افراد دارای علایم سیستمیک بین ۷۰-۶۰٪ می‌باشد.

اغلب بیمارانی که پس از درمان اولیه، دچار عود بیماری می‌شوند همچنان به درمان پاسخ می‌دهند. بیمارانی که پس از درمان اولیه بوسیلهٔ پرتودرمانی دچار عود می‌شوند، در صورتی که تحت شیمی‌درمانی قرار بگیرند، بسیار خوب به درمان پاسخ می‌دهند. در صورت عود به دنبال شیمی‌درمانی مؤثر، شیمی‌درمانی با دوز معمول موجب بهبود قطعی نخواهد شد. با این وجود، بیمارانی که دورهٔ بهبودی اولیهٔ طولانی داشته‌اند، از این قانون مستثنی هستند. پیوند مغزاستخوان اتولوگ می‌تواند نیمی از بیمارانی را که با شیمی‌درمانی مؤثر به بهبود طولانی نرسیده‌اند درمان نماید. ایمونوتوکسین brentuximab vedotin، شیمی‌درمانی با هدف قرار دادن CD30 (که به صورت انتخابی سلول‌های بیان‌کننده CD30 را هدف قرار می‌دهد) در روند نجات برای درمان اولیه به ABVD اضافه می‌شود.

به دلیل موفقیت زیاد درمان در مبتلایان به بیماری هوجکین، بررسی عوارض طولانی‌مدت بیماری از جمله اهداف مطالعات بالینی به شمار می‌آید. درواقع در بعضی از بیماران مبتلا به مراحل اولیهٔ بیماری، بیشتر بیماران به دلیل عوارض طولانی‌مدت درمان فوت کرده‌اند تا خود بیماری. این امر بخصوص در موارد بیماری محدود صدق می‌کند. مهمترین عوارض دیررس عبارت‌اند از: بدخیمی‌های ثانویه و صدمات قلبی. بیماران طی ۱۰ سال نخست پس از شیمی‌درمانی ترکیبی حاوی عوامل آلکیلان توأم با پرتودرمانی، در خطر ایجاد لوسمی حاد هستند. به نظر می‌رسد که احتمال وقوع این حالت در رژیم‌های درمانی مشابه MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone) بیش از ABVD باشد. خطر ایجاد لوسمی حاد پس از درمان بیماری هوجکین به تعداد موارد تماس با داروهای ایجادکننده لوسمی (یعنی استفاده از چندین دوره درمان پس از عود بیماری) و سن بیمار تحت درمان (افراد با سن بیشتر از ۶۰ سال بویژه در خطر بیشتری قرار دارند) نیز بستگی دارد. پیدایش کارسینوم به عنوان عارضه درمان هوجکین، از مشکلات عمده بیماری محسوب می‌شود. تومورهای جدید معمولاً ده سال پس از درمان ایجاد می‌شوند و این امر در پرتودرمانی بیش از شیمی درمانی مشاهده می‌شود. به همین دلیل در زنان جوان مبتلا به بیماری هوجکین که تحت پرتودرمانی قفسه‌سینه قرار می‌گیرند، انجام ماموگرافی غربالگرانه، ۵ الی ۱۰ سال بعد از درمان لازم خواهد بود. مصرف سیگار باید در کلیه بیماران تحت پرتودرمانی قفسه سینه منع گردد. همچنین، پرتوتابی قفسه سینه باعث تشدید بیماری عروق کرونری شده و بیماران را باید تشویق نمود تا عوامل خطرزای مربوط به بیماری‌های عروق قلبی، مانند سیگار کشیدن و افزایش سطح کلسترول خون را به حداقل برسانند. پرتوتابی گردن خطر آترواسکلروز کاروتید و سکته مغزی را افزایش می‌دهد.

تعدادی از عوارض جانبی دیررس ناشی از درمان بیماری هوجکین شناخته شده‌اند. بیماران تحت

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

پرتودرمانی ناحیه قفسه‌سینه، در خطر بالای ایجاد کم‌کاری تیروئید بوده، باید به‌طور متناوب از طریق سنجش میزان تیروتروپین بررسی شوند تا پیش از شروع علائم بیماری شناسایی گردند. در نزدیک به ۱۵٪ بیماران تحت پرتودرمانی قفسه‌سینه، احتمال وقوع سندرم Lhermitte وجود دارد. این سندرم بصورت احساس «شوک الکتریکی» در اندام تحتانی، به هنگام خم‌کردن گردن روی می‌دهد. ناباروری از عوارض مهمی است که تمام بیماران را تهدید می‌کند. در هر دو جنس مذکر و مؤنث، خطر ناباروری دائمی وابسته به سن بوده و احتمال بهبود آن در جوانان بیشتر است. همچنین احتمال برگشت باروری در درمان با ABVD بیشتر می‌باشد.

بیماری هوجکین گرهی با برتری لنفوسیت‌ها

بیماری هوجکین گرهی[1] با برتری لنفوسیت‌ها، به تازگی به عنوان یک بیماری متمایز از بیماری هوجکین کلاسیک شناخته شده است. تقسیم‌بندی‌های گذشته مشخص نمود که بیوپسی‌های انجام شده در زیرگروهی از بیماران تشخیص داده شده به عنوان هوجکین، عمدتاً حاوی لنفوسیت‌های کوچک بوده، به ندرت حاوی سلول‌های رید ـ اشترنبرگ هستند (شکل ۱۱-۱۳۴). برخی از این بیماران دارای تومورهایی با الگوی رشد گرهی بوده و سیر بالینی آنها از بیماری هوجکین کلاسیک متفاوت می‌باشد. این حالت، نوعی وضعیت بالینی نامتعارف است که دربرگیرنده کمتر از ۵٪ موارد بیماری هوجکین می‌باشد.

این نوع بیماری دارای ویژگی‌هایی است که مطرح‌کنندهٔ رابطه آن با لنفوم غیرهوجکین می‌باشد. این موارد شامل تکثیر دودمانی سلول‌های B و ایمونوفنوتیپ متمایز می‌باشند؛ سلول‌های توموری، زنجیره J را بروز داده و واجد CD45 و آنتی‌ژن غشای اپی‌تلیالی (EMA) هستند. همچنین دو شاخص عمدهٔ سلول رید ـ اشترنبرگ، یعنی CD30 و CD15 را ندارند. این نوع لنفوم، سیری مزمن و عودکننده داشته و گاهی به لنفوم منتشر سلول B بزرگ تغییر ماهیت می‌دهد.

درمان بیماران دچار این بیماری مورد بحث است. برخی از پزشکان به درمان اعتقاد نداشته و صرفاً پی‌گیری دقیق بیماران را پیشنهاد می‌کنند. در مقابل، در ایالات متحده اکثر پزشکان اقدام به درمان ضایعات موضعی با استفاده از پرتودرمانی می‌کنند و موارد منتشر بیماری را با بکارگیری رژیم‌های درمانی معمول بیماری هوجکین کلاسیک درمان می‌نمایند. بدون در نظر گرفتن نوع درمان، بقاء طولانی‌مدت در بیش از ۸۰٪ افراد دیده می‌شود.

اختلالات مشابه لنفوم

هیپرپلازی واکنشی و نامعمول لنفوئید شایع ترین حالتی است که توسط آسیب‌شناس‌ها و متخصصان بالینی ممکن است با لنفوم اشتباه شود. بیماران ممکن است دارای لنفادنوپاتی محدود یا منتشر باشند و احتمال وجود علائم سیستمیک مشابه با لنفوم نیز وجود دارد. یکی از علل زمینه‌ای آن، واکنش دارویی به فنی‌توئین یا کاربامازپین می‌باشد. اختلالات ایمنی، مانند آرتریت روماتوئید و لوپوس، عفونت‌های ویروسی مانند عفونت با EBV و سیتومگالوویروس و عفونت‌های باکتریایی نظیر بیماری خراش گربه می‌توانند از جمله علل آدنوپاتی بیماران باشند (فصل ۷۹). در صورت عدم تشخیص قطعی پس از بیوپسی اولیه، در صورت لزوم می‌توان به جای آغاز درمان از رویکردهایی مانند پی‌گیری بیماران، انجام آزمایشات تکمیلی و تکرار بیوپسی، در صورت ضرورت، استفاده نمود.

وضعیت ویژه‌ای که ممکن است با لنفوم اشتباه شود، بیماری *Castleman* می‌باشد که ممکن است بصورت لنفادنوپاتی محدود یا منتشر بروز کند. بعضی از بیماران دارای علائم سیستمیک هستند. در شکل منتشر آن، اغلب کم‌خونی و هیپرگاماگلبولینمی چنددودمانی وجود دارد که ظاهراً با افزایش تولید اینترلوکین ۶ مرتبط بوده که احتمالاً توسط ویروس هرپس انسانی نوع ۸ تولید می‌گردد. مبتلایان به بیماری موضعی به خوبی به درمان موضعی پاسخ می‌دهند، در حالیکه در نوع گسترده، معمولاً نیاز به تجویز گلوکوکورتیکوئید سیستمیک می‌باشد. درمان با فرآورده‌های مستقیم IL-6 توسعه داده شده است.

هیستیوسیتوز سینوس همراه با لنفادنوپاتی حجیم (Rosai-Dorfman's dis.) معمولاً با لنفادنوپاتی حجیم در کودکان یا بالغین جوان بروز می‌کند. بیماری پیشرونده نبوده و خود محدود است. امکان بروز کم‌خونی همولیتیک خودایمن در بیماران وجود دارد.

پاپولوز لنفوماتوئید نوعی بیماری لنفوپرولیفراتیو پوستی

1- nodular

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

است که اغلب با لنفوم سلول بزرگ آناپلاستیک همراه با درگیری پوست اشتباه می‌شود. سلول‌های پاپولوز لنفوماتوئید مشابه با سلول‌های لنفوم و واجد CD30 هستند؛ بازآرایی ژن گیرنده سلول T گاهی دیده می‌شود. این وضعیت با ضایعات پوستی کوچک و بزرگ‌شونده‌ای مشخص می‌شود که پس از بهبودی، اسکار کوچکی بجا می‌گذارند. در صورت عدم ارتباط مؤثر بین پزشک بالینی و آسیب‌شناس (با توجه به سیر بالینی بیماری)، بیماری مذکور ممکن است اشتباه تشخیص داده شود. از آنجا که تابلوی بالینی معمولاً خوش‌خیم است، عدم تشخیص آن یک اشتباه جدی محسوب می‌شود.

۱۳۶ اختلالات مربوط به پلاسما سل‌ها

Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo,
Kenneth C. Anderson

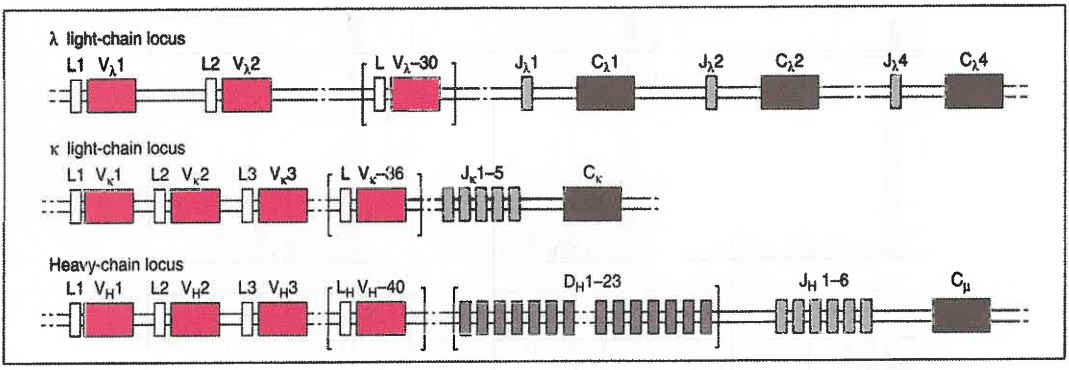
اختلالات پلاسما سل، نئوپلاسم‌های تک‌دودمانی هستند که به خاطر به وجود آمدن از پیش‌ساز مشترک در ردهٔ لنفوسیت B با هم مرتبط می‌باشند. میلوم مولتیپل، ماکروگلبولینمی والدنشتروم، آمیلوئیدوز اولیه (فصل ۱۳۷) و بیماری‌های زنجیرهٔ سنگین جزو این گروه از بیماری‌ها می‌باشند و با نام‌های گوناگونی مثل گاموپاتی‌های تک‌دودمانی، پاراپروتئینمی‌ها، دیسکرازی‌های پلاسماسل و دیس پروتئینمی‌ها خوانده می‌شوند. لنفوسیت‌های B بالغ، مختص تولید IgG، حامل مولکول‌های ایمونوگلبولینی سطحی، از هر دو نوع ایزوتیپ‌های زنجیرهٔ سنگین M و G می‌باشند که هر دو ایزوتیپ، دارای مناطق متغیر (ایدیوتیپ) مشابهی هستند. در حالت طبیعی، تبدیل شدن به پلاسما سل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی، با قرار گرفتن در معرض آنتی‌ژن‌هایی تحریک می‌شود که ایمونوگلبولین‌های سطحی برای آن آنتی‌ژن‌ها اختصاصی می‌باشند ولی در اختلالات پلاسما سل‌ها، کنترل روی این روند از بین می‌رود. تظاهرات بالینی تمام اختلالات پلاسما سل‌ها به گسترش سلول‌های نئوپلاستیک، ترشح محصولات سلولی (مولکول‌ها یا زیرواحدهای ایمونوگلبولینی، لنفوکین‌ها)، و تاحدودی به واکنش میزبان به تومور بستگی دارد. **تکامل طبیعی لنفوسیت‌های B در فصل ۳۷۲e مورد بحث قرار گرفته است.**

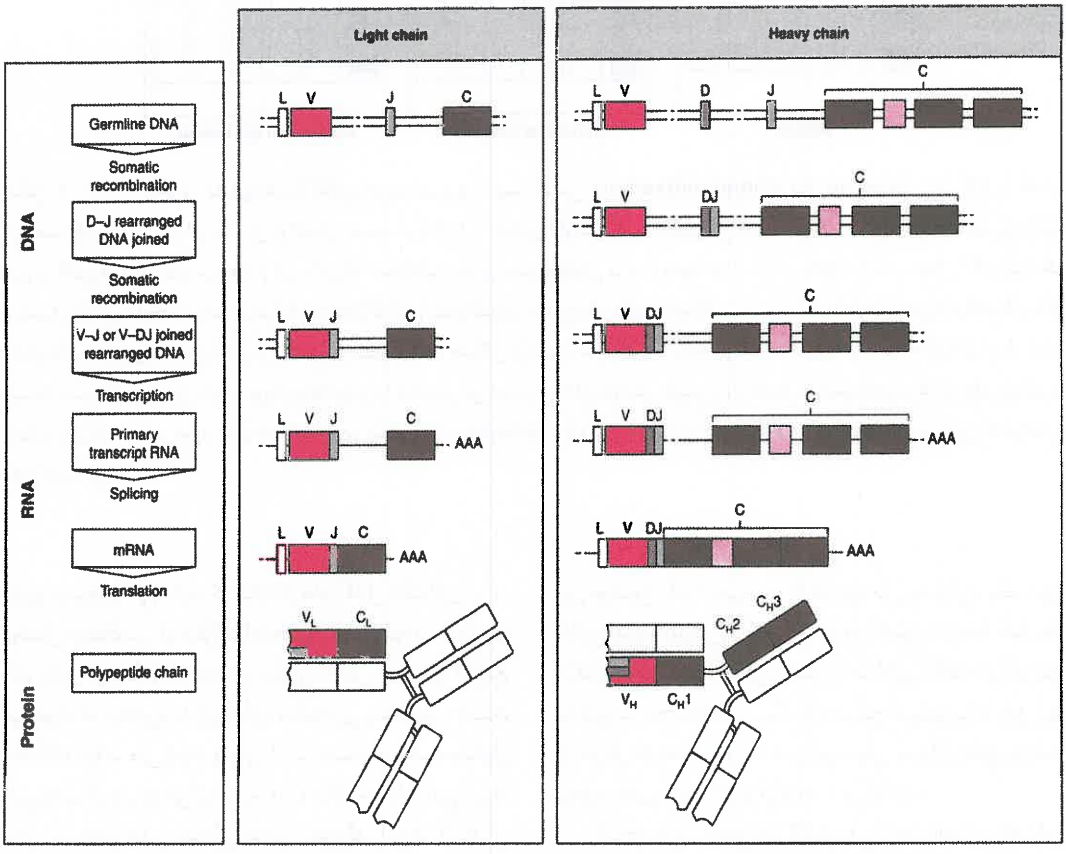
سه گروه از تغییرات ساختاری در بین مولکول‌های ایمونوگلبولینی وجود دارند که شاخص‌های آنتی‌ژنی[1] را تشکیل می‌دهند و برای طبقه‌بندی ایمونوگلبولین‌ها به کار می‌روند. ایزوتیپ‌ها[2]، شاخص‌هایی می‌باشند که معرف انواع اصلی آنتی‌بادی، در هرگونه خاص بوده و در تمام افراد سالم آن گونه مشابه یکدیگر می‌باشند. بنابراین طبق تعریف، شاخص‌های ایزوتیپ توسط آنتی‌بادی‌های یک‌گونهٔ دیگر (سرم هترولوگ) شناسایی شده ولی توسط آنتی‌بادی‌های افراد گونهٔ مشابه (سرم همولوگ) شناسایی نمی‌شوند. پنج ایزوتیپ زنجیرهٔ سنگین (E، D، M، A، G) و دو ایزوتیپ زنجیرهٔ سبک (κ و λ) وجود دارند. آلوتیپ‌ها[3]، شاخص‌های مجزایی هستند که تفاوت‌های جزیی عادی را بین افراد یک‌گونه، از جهت توالی آمینواسیدهای ایمونوگلبولین‌هایی که از سایر جهات مشابهند، مشخص می‌سازند. این تفاوت‌ها طبق تعریف توسط ژن‌های آللی تعیین شده، توسط آنتی‌بادی‌های ساخته شده در همان‌گونه شناسایی می‌شوند. ایدیوتیپ‌ها[4] سومین گروه از شاخص‌های آنتی‌ژنی هستند. این شاخص‌های آنتی‌ژنی برای مولکول‌های تولید شده توسط سلول‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی از یک دودمان خاص، منحصربه‌فرد می‌باشند. ایدیوتیپ‌ها توسط ساختمان منحصربه‌فرد بخش متصل‌شونده به آنتی‌ژن مولکول به‌وجود می‌آیند.

مولکول‌های آنتی‌بادی (شکل ۱-۱۳۶) از دو زنجیرهٔ سنگین (وزن مولکولی در حدود ۵۰,۰۰۰ مول) و دو زنجیرهٔ سبک (وزن مولکولی در حدود ۲۵,۰۰۰ مول) ساخته شده‌اند. هر زنجیره دارای یک قسمت ثابت (با تغییرپذیری کم در توالی آمینواسیدها) و یک منطقه متغیر (با تغییرپذیری زیاد در توالی آمینواسیدها) می‌باشد. زنجیره‌های سبک و سنگین توسط پیوندهای دی‌سولفید به یکدیگر متصل هستند و طوری قرار گرفته‌اند که ناحیه متغیر آنها نزدیک و مجاور یکدیگر قرار دارد. این منطقه متغیر، بخش شناسایی‌کننده آنتی‌ژن را در مولکول آنتی‌بادی تشکیل می‌دهد و الگوهای خاص ساختمانی آن، سری خاصی از شاخص‌ها یا

1- antigenic determinants
2- isotypes
3- allotypes
4- idiotypes

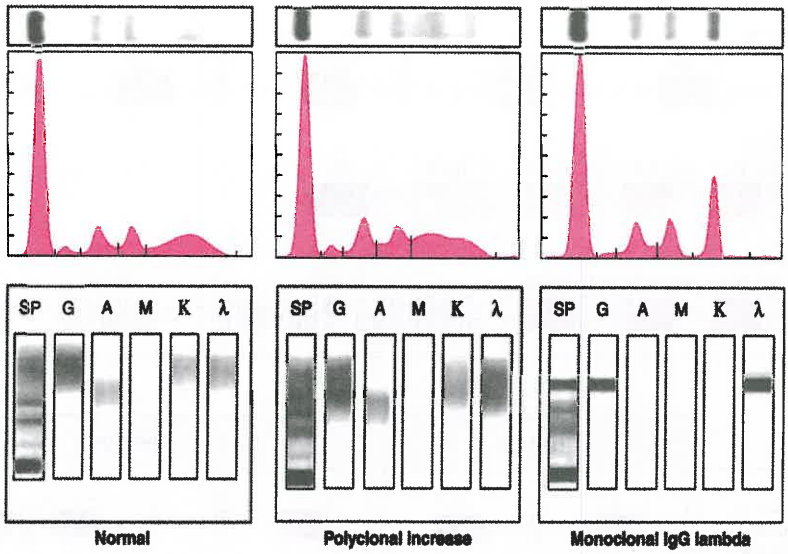
گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh





شکل ۱-۱۳۶. ژنتیک ایمونوگلوبین و ارتباط قطعات ژنی به پروتئین آنتی‌بادی. قسمت بالای شکل شمایی از سازماندهی ژن‌های ایمونوگلوبین است، λ روی کروموزوم ۲۲، k روی کروموزوم ۲ و لوکوس زنجیره سنگین روی کروموزوم ۱۴. لوکوس زنجیره سنگین طولانی‌تر از ۲ مگا باز (megabase) است و برخی از قطعات ژن منطقه D، تنها چند باز محدود دارند. بنابراین شکل، ارتباط شماتیک بین قطعات و نه اندازه واقعی آنها را نشان می‌دهد. قسمت پایین شکل مراحل تغییر از قطعات ژنی لایه زایای غیرمجاور را به مولکول آنتی‌بادی کامل ترسیم می‌کند. دو واقعه نوترکیب V-D-J (یا V-J برای زنجیره سبک) پهلوی هم قرار می‌گیرند. ژن بازآرایی شده ترجمه می‌شود و RNA قطعه‌قطعه شده توالی را برای تولید mRNA ایجاد می‌کند که سپس به درون زنجیره سبک یا سنگین ترجمه می‌شود. محل‌های آنتی‌بادی که به آنتی‌ژن متصل می‌شود (به نام مناطق CPR3) توسط قطعات D و J برای زنجیره سنگین و توسط قطعه‌های J برای زنجیره سبک کد می‌شوند.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۲-۱۳۶. الگوی نشان‌دهندهٔ الکتروفورز سرم و تثبیت ایمنی (immunofixation). پانل‌های فوقانی. ژل آگار را نشان می‌دهند، پانل‌های میانی اثر سنجش تراکم ژل هستند، و پانل‌های تحتانی الگوهای تثبیت ایمنی می‌باشند. پانل سمت چپ الگوی طبیعی پروتئین سرم در الکتروفورز را نشان می‌دهد. از آن جایی که ایمونوگلبولین‌های بسیار متفاوتی در سرم وجود دارد، حرکات مختلف آنها در میدان الکتریکی یک برجستگی پهنی را ایجاد می‌کند. در شرایط مرتبط با افزایش ایمونوگلبولین چنددودمانی، این برجستگی پهن بارزتر است (پانل میانی). در گاموپاتی‌های تک‌دودمانی، برتری محصول ناشی از یک سلول منفرد یک برجستگی نوک‌تیز "منارهٔ کلیسا" ایجاد می‌کند که معمولاً در ناحیه γ گلبولین است (پانل راست). تثبیت ایمنی (پانل پایین) نوع ایمونوگلبولین را شناسایی می‌کند. برای مثال، افزایش طبیعی و پلی‌کلونال در ایمونوگلبولین‌ها نوارهای متمایزی را تولید نمی‌کنند؛ با این وجود، پانل راست نوارهای متمایزی را در خطوط IgG و پروتئین لامبدا نشان می‌دهد که تأییدکنندهٔ وجود پروتئین تک‌دودمانی IgG لامبدا می‌باشد.

ایدیوتیپ‌ها را می‌سازند که نشانگرهای قابل اعتمادی برای دودمان مشخصی از سلول‌ها محسوب می‌شوند زیرا هر آنتی‌بادی توسط یک دودمان سلولی خاص تولید و ترشح می‌شود. هر زنجیره با ژن‌های متمایزی مشخص شده، جداگانه تولید می‌شود، و پس از ترجمه در یک مولکول آنتی‌بادی کامل جا می‌گیرد. به علت مکانیک بازآرایی ژن‌ها برای مشخص‌شدن مناطق متغیر ایمونوگلبولین‌ها (اتصال VDJ برای زنجیرهٔ سنگین و اتصال VJ برای زنجیرهٔ سبک)، در هر دودمان سلولی معین فقط یکی از دوکروموزوم، برای تولید مولکول ایمونوگلبولین فقط از یک ایزوتیپ زنجیرهٔ سبک و فقط یک آلوتیپ (حذف آللی)، دچار بازآرایی می‌شود (شکل ۱-۱۳۶). پس از مواجهه با آنتی‌ژن، امکان اتصال منطقه متغیر با یک ایزوتیپ زنجیرهٔ سنگین جدید وجود دارد (class switch). هر دودمان سلولی، این توالی بازآرایی ژن‌ها را با یک روش منحصربفرد اعمال می‌کنند.

این موضوع باعث می‌شود تا هر دودمان سلولی، یک نوع خاص ایمونوگلبولین را تولید کند. در اکثر پلاسما سل‌ها، زنجیره‌های سبک، اندکی بیشتر از حد لازم ساخته می‌شوند و به صورت زنجیره‌های سبک آزاد ترشح می‌شوند که دفع آنها از طریق کلیه‌ها صورت می‌گیرد، ولی میزان دفع روزانهٔ زنجیره‌های سبک کمتر از ۱۰mg می‌باشد.

تجزیه و تحلیل با الکتروفورز، جداسازی اجزای پروتئین‌های سرم را امکان‌پذیر می‌سازد (شکل ۲-۱۳۶). ایمونوگلبولین‌ها در میدان الکتریکی به‌طور ناهمگنی حرکت کرده، تشکیل یک ناحیهٔ پهن را در ناحیهٔ گاما می‌دهند. ناحیهٔ گاماگلبولین در الگوی الکتروفورز، معمولاً در سرم بیماران مبتلا به تومورهای پلاسماسل افزایش پیدا می‌کند. در این ناحیه یک قله‌تیز به نام جزء M (M از کلمه Monoclonal گرفته شده است) وجود دارد. با شیوع کمتر، جزء M ممکن است در ناحیه گلبولین $\beta 2$ یا $\alpha 2$ ظاهر شود.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

برای آن که آنتی‌بادی از طریق این روش قابل اندازه‌گیری دقیق باشد، باید غلظت آن حداقل ۵g/L (۰/۵g/dL) باشد. این مقدار معادلِ حدود ۱۰^۹ سلول تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی می‌باشد. تأیید تک‌دودمانی‌بودن جزء M، متکی بر نشان‌دادن یک نوع زنجیرهٔ سبک و سنگین در ایمونوالکتروفورز است. بنابراین ایمونو الکتروفورز و الکتروفورز به ترتیب، برای سنجش کیفیت و کمیّت جزء M به کار می‌روند. پس از تأیید وجود جزء M، مقدار جزء M در سرم، معیار قابل اعتمادی برای بار تومور به شمار می‌رود. این مسئله باعث می‌شود که جزء M یک شاخص[1] عالی برای تومور به حساب آید، اما به اندازه کافی برای غربالگری بیماران بدون علامت، اختصاصی نیست. جزء M علاوه بر اختلالات پلاسماسل ممکن است در سایر نئوپلاسم‌های لنفوئید مثل لوسمی لنفوسیتیک مزمن و لنفوم‌های با منشأ سلول B و T؛ نئوپلاسم‌های غیر لنفوئیدی مثل لوسمی میلوئید مزمن، سرطان پستان، کولون؛ بیماری‌های غیرنئوپلاستیک متنوعی مانند سیروز، سارکوئیدوز، امراض انگلی، بیماری گوشه، پیودرماگانگرنوزوم؛ برخی از بیماری‌هایی خود ایمنی شامل آرتریت روماتوئید، میاستنی‌گراو و بیماری آگلوتینین سرد نیز قابل شناسایی باشد. پروتئین‌های مونوکلونال همچنین در بیماران با سرکوب ایمنی پس از پیوند عضو و به ندرت پیوند آلوژنیک مشاهده می‌شود. حداقل دو بیماری بسیار نادر پوستی ـ لیکن میگزادماتوزوس[2] (یا موسینوز پاپولی[3])، و گزانتوگرانولوم نکروبیوتیک[4] ـ با یک گاموپاتی تک‌دودمانی همراه هستند. در موسینوز پاپولی، IgG به شدت کاتیونی، در پوست[5] بیماران رسوب می‌کند. این اختصاصی بودن برای عضو درگیر، احتمالاً نشان‌دهندهٔ اختصاصی‌بودن آنتی‌بادی برای برخی از اجزای آنتی‌ژنی در درم می‌باشد. گزانتوگرانولوم نکروبیوتیک یک ارتشاح هیستیوسیتی پوست، معمولاً پوست صورت، می‌باشد که ندول‌های قرمز یا زرد ایجاد می‌کند که می‌توانند بزرگ شده و به پلاک تبدیل شوند. حدود ۱۰٪ به میلوم تبدیل می‌شوند. پنج درصد بیماران مبتلا به نوروپاتی حسی حرکتی با پروتئین تک‌دودمانی مرتبط هستند.

ماهیت جزء M در اختلالات پلاسما سل متنوع می‌باشد. این جزء ممکن است به شکل یک مولکول آنتی‌بادی دست‌نخورده از زیرگونهٔ هر یک از انواع زنجیرهٔ سنگین و یا به صورت یک آنتی‌بادی تغییریافته یا قطعه‌ای از آن باشد. زنجیره‌های منفرد سبک یا سنگین ممکن است تولید شوند. در بعضی از تومورهای پلاسما سل مثل پلاسماسیتوم‌های استخوانی منفرد یا خارج مغز استخوانی، کمتر از یک‌سوم بیماران دارای جزء M می‌باشند. تقریباً در ۲۰٪ از میلوم‌ها فقط زنجیره‌های سبک تولید می‌گردد که در اکثر موارد به صورت پروتئین‌های بنس ـ جونز[6] در ادرار ظاهر می‌شوند. فراوانی میلوم‌های یک نوع خاص از زنجیرهٔ سنگین، تقریباً با غلظت سرمی آن متناسب است و بنابراین میلوم‌های تولیدکنندهٔ IgG شایع‌تر از میلوم‌های تولیدکنندهٔ IgA و IgD می‌باشند. در تقریباً ۱٪ از بیماران مبتلا به میلوم، گاموپاتی دو یا سه دودمانی مشاهده می‌شود.

میلوم مولتیپل

تعریف

میلوم مولتیپل[7] (MM)، حاصل تکثیر بدخیم پلاسما سل‌های مشتق از یک دودمان منفرد می‌باشد. تومور و محصولات آن و همین‌طور واکنش بدن در مقابل آن، موجب اختلال عملکرد برخی اعضا و بروز علایمی مثل درد استخوان یا شکستگی استخوان، نارسایی کلیوی، ابتلا به عفونت، کم‌خونی، هیپرکلسمی و گاهی اوقات اختلالات انعقادی، علایم عصبی و تظاهرات عروقی ناشی از افزایش غلظت[8] خون می‌گردند.

سبب‌شناسی

علت این بیماری ناشناخته است. شیوع آن در افرادی که در جنگ جهانی دوم در معرض تشعشعات کلاهک‌های هسته‌ای قرار گرفتند، پس از ۲۰ سال افزایش پیدا کرد. میلوم در کارگران صنایع چوب، کشاورزان و کارگران صنایع چرم و افراد در معرض تماس با محصولات نفتی، بیش از حد انتظار دیده می‌شود. تغییرات کروموزومی گوناگونی در بیماران با میلوم یافت شده است: هیپر دیپلوئیدی، حذف 13q14، جابجایی‌ها t(11;14)(q13;q32)، t(4:14)، t(14;16)(p16;q32) و حذف 17p13. شواهد قوی وجود دارد که خطاهای موجود در نوترکیبی تبدیلی[9] (مکانیسم ژنتیکی

1- tumor marker
2- lichen myxedematosus
3- papular mucinosis
4- necrobiotic xanthogranuloma
5- dermis
6- Bence Jones
7- multiple myeloma
8- viscosity
9- switch recombination

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

برای تغییر ایزوتیپ زنجیرهٔ سنگین آنتی‌بادی)، در فرآیند ایجاد تغییرات بدخیمی نقش دارند. با این وجود، هنوز هیچ مسیر پاتوژنتیک مولکولی مشترکی کشف نشده است. مطالعات توالی ژنومی در شناسایی هر جهش مکرر با فرکانس بیشتر از ۲۰٪ ناتوان بوده است؛ جهش‌های N-ras، K-ras و B-raf شایع‌ترین هستند و در بیشتر از ۴۰٪ بیماران دیده می‌شوند. همچنین شواهد آبشارهای پیچیده واریانت‌های زیرگروه کلونی در زمان تشخیص وجود دارد که جهش‌های اضافی را با گذشت زمان و نشان‌دهنده انقلاب ژنومی است که باعث پیشرفت بیماری می‌شود. تغییرات بدخیمی در میلوم ممکن است سلول‌های B را در مراحل بدوی‌تر تمایز نسبت به پلاسماسل درگیر کند. اینترلوکین -۶ ممکن است در پیشبرد تکثیر سلول‌های میلوم نقش داشته باشد؛ افتراق پلاسما سل‌های خوش‌خیم از نوع بدخیم، بر مبنای معیارهای ریخت‌شناسی در همه بجز چند مورد دشوار می‌باشد (شکل ۳-۱۳۶).

میزان بروز و شیوع میلوم مولتیپل

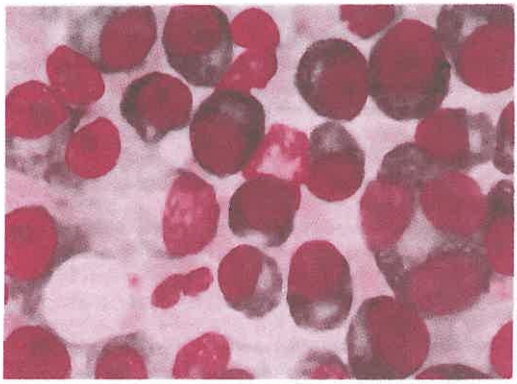
در سال ۲۰۱۴ در حدود ۲۴,۰۵۰ مورد میلوم جدید شناسایی شد که از این تعداد، ۱۱,۶۹۰ مورد به علت بیماری در ایالات متحد فوت کردند. میزان بروز میلوم با افزایش سن بیشتر می‌شود. متوسط سن تشخیص، ۷۰ سالگی است. وقوع بیماری در سنین زیر ۴۰ سالگی نادر است. مردان بیشتر از زنان مبتلا می‌شوند و میزان ابتلای سیاهپوستان حدود ۲ برابر سفیدپوستان است. میلوم نزدیک به ۱/۳ درصد تمام بدخیمی‌های سفید پوستان و ۲٪ بدخیمی‌های سیاه‌پوستان را تشکیل می‌دهد و عامل ۱۳٪ سرطانهای خونی در سفید پوستان و ۳۳٪ موارد سرطان خون در سیاه پوستان به شمار می‌آید.

ملاحظات جهانی

بروز میلوم در آمریکایی‌های آفریقایی و ساکنین جزایر اقیانوس آرام بیشترین میزان است؛ در اروپایی‌ها و سفیدپوستان آمریکای شمالی بروز متوسطی داشته؛ و در کشورهای در حال توسعه شامل آسیا کمترین حد است. بروز بالاتر بیماری در کشورهای پیشرفته‌تر ممکن است به دلیل امید به زندگی بیشتر و مراقبت پزشکی بهتر باشد. بروز میلوم مولتیپل در سایر گروه‌های نژادی شامل ساکنین هاوایی، زنان اسپانیولی، سرخپوستان آمریکایی ساکن مکزیکوی جدید و آلاسکایی‌ها در مقایسه با سفیدپوستان ایالات متحده در ناحیه جغرافیایی یکسان بالاتر است. بروز بیماری در جمعیت‌های چینی و ژاپنی نسبت به سفیدپوستان پایین‌تر است. بیماری تکثیر ایمنی روده کوچک مرتبط با بیماری زنجیره سنگین آلفا در ناحیه مدیترانه‌ای بیشترین شیوع را دارد. علی‌رغم این تفاوت‌ها در شیوع بیماری، ویژگی‌های بالینی، پاسخ به درمان و پیش‌آگهی میلوم در سراسر دنیا مشابه است.

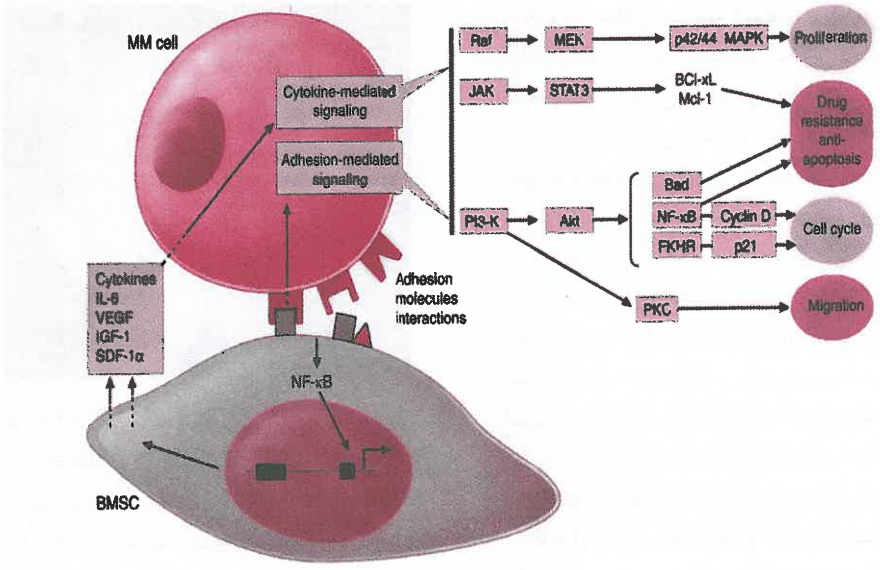
آسیب‌زایی و تظاهرات بالینی

سلول‌های میلوم مولتیل (MM) توسط مولکول‌های عامل چسبندگی در سطح سلول به سلول‌های بستر مغز استخوان (BMSCs) و مادهٔ زمینه‌ای خارج سلولی (ECM) متصل می‌شوند، که باعث رشد، بقا، مقاومت به دارو، و مهاجرت سلول‌های میلوم مولتیپل در محیط مغز استخوان می‌شود (شکل ۴-۱۳۶). این اثرات هم به علت اتصال مستقیم بین سلول‌های میلوم مولتیپل و سلول‌های بستر مغز استخوان و هم به علت القای سیتوکین‌های مختلف شامل IL-6، عامل رشد شبه انسولین -۱ (IGF-1)، عامل رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF)، و عامل رشد مشتق از سلول بستر (SDF)



شکل ۳-۱۳۶. میلوم مولتیپل (مغز استخوان). سلول‌ها ویژگی‌های ریخت‌شناسی شاخص پلاسما سل‌ها یعنی سلول‌های گرد یا بیضی با یک هسته خارج از مرکز سلول، دارای کروماتین با ذرات درشت، سیتوپلاسم شدیداً بازوفیل و یک ناحیه شفاف اطراف هسته (hof) حاوی دستگاه گلژی را نشان می‌دهند. پلاسما سل‌های بدخیم دارای دو یا چند هسته نیز مشاهده می‌شوند.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۴-۱۳۶. آسیب‌زایی میلوم مولتیپل. سلول‌های میلوم مولتیپل با سلول‌های بستر مغز استخوان و پروتئین‌های مادهٔ زمینه‌ای خارج سلولی از طریق مولکول‌های عامل چسبندگی وارد تعامل شده، ارسال پیام به واسطه اتصال و نیز تولید سیتوکین را آغاز می‌کنند. این امر به نوبهٔ خود باعث دادن پیام بواسطهٔ سیتوکین‌ها می‌شود که رشد، بقا، و اثرات ضدآپوپتوزی و همچنین ایجاد مقاومت دارویی را سبب می‌شوند.

-۱α صورت می‌گیرد. رشد، مقاومت دارویی، و مهاجرت، به ترتیب، توسط پروتئین کیناز فعال شده توسط جهش‌زای Ras/Raf، PI3-K/Akt، و آبشار پروتئین کیناز C هدایت می‌شوند.

درد استخوان شایع‌ترین علامت میلوم است و نزدیک به ۷۰٪ بیماران دچار آن می‌شوند. برخلاف درد کارسینوم متاستاتیک که شب‌ها تشدید می‌شود، درد میلوم با حرکت کردن تشدید می‌گردد. درد موضعی پایدار در بیمار مبتلا به میلوم معمولاً حاکی از شکستگی پاتولوژیک است. ضایعات استخوانی میلوم ناشی از تکثیر سلول‌های سرطانی، فعال‌شدن استئوکلاست‌ها که استخوان را تخریب می‌کنند و سرکوب استئوبلاست‌ها که استخوان جدید می‌سازند، می‌باشد. افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها به واسطهٔ عامل فعال‌کنندهٔ استئوکلاست‌ها[1] (OAF) که توسط سلول‌های میلومی ساخته می‌شود، صورت می‌گیرد [فعالیت OAF به واسطه تعدادی از سیتوکین‌ها از جمله IL-1، لنفوتوکسین، عامل رشد اندوتلیوم عروق (VEGF)، فعال‌کنندهٔ گیرندهٔ لیگاند NF-κB(RANK)، عامل مهارکننده ماکروفاژ -1α، و TNF صورت می‌گیرد]. البته ضایعات استخوانی ماهیت لیتیک دارند و به ندرت با تشکیل استخوان جدید توسط استئوبلاست‌ها، به دلیل سرکوب آنها توسط dick hoff-1 (DKK-1)، همراه می‌باشند؛ از این‌رو اسکن رادیوایزوتوپ استخوان برای تشخیص این بیماری کمتر از عکس رادیوگرافی ساده مفید واقع می‌شود. لیز استخوان موجب برداشت مقدار زیادی کلسیم از استخوان می‌شود و عوارض جدی حاد و مزمن هیپرکلسمی ممکن است چهرهٔ غالب بیماری را تشکیل دهد (ادامه را ببینید). ضایعات موضعی استخوان ممکن است تا آن حد پیشرفت کنند که به صورت توده‌ای به‌ویژه در جمجمه (شکل ۵-۱۳۶)، ترقوه و جناغ قابل لمس باشند و همچنین کلاپس مهره‌ها نیز ممکن است باعث بروز علایم فشاری بر روی نخاع گردد. مشکل شایع دیگر در مبتلایان به میلوم، افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی است. شایع‌ترین عفونت‌ها پنومونی و پیلونفریت و رایج‌ترین پاتوژن‌ها استرپتوکوک پنومونیه، استافیلوکوک طلایی و کلبسیلا پنومونیه در ریه‌ها و اشریشیا کولی و سایر گرم منفی‌ها در دستگاه ادراری می‌باشند.

1- osteoclast activating factor

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شکل ۵-۱۳۶. ضایعات استخوانی در میلوم مولتیپل. ضایعات بارز «منگنه‌شده» (punched cut) در جمجمه دیده می‌شوند که از ویژگی‌های این بیماری است. این ضایعات نشان‌دهنده فرآیند استئولیتیک خالص با فعالیت استئوبلاستی اندک یا بدون فعالیت استئوبلاست‌ها می‌باشند.

عفونت‌های راجعه علت مراجعهٔ حدود ۲۵٪ از بیماران را تشکیل می‌دهند و بیش از ۷۵٪ بیماران دچار عفونت‌های جدی در طی دورهٔ بیماری خواهند شد. استعداد ابتلاء به عفونت‌ها تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار دارد. اول آن که بیماران مبتلا به میلوم (در صورت کنار گذاشتن جزء M) دارای هیپوگاماگلبولینمی منتشر می‌باشند. هیپوگاماگلبولینمی به دو علتِ کاهش تولید و افزایش تخریب آنتی‌بادی‌های طبیعی به وجود می‌آید. به علاوه، برخی از بیماران، سلول‌های تنظیمی را در گردش خون در واکنش به میلوم تولید می‌کنند که قادر هستند ساخت طبیعی آنتی‌بادی را مهار کنند. در مورد میلوم IgG، آنتی‌بادی‌های طبیعی از نوع IgG با سرعت بیشتر از حد معمول تخریب می‌شوند زیرا سرعت کاتابولیسم IgG با غلظت سرمی آن ارتباط مستقیم دارد. فراوانی جزء M باعث می‌شود تا نسبت کاتابولیک به‌جای ۲٪ به ۱۶-۸٪ برسد. این بیماران واکنش‌های آنتی‌بادی خیلی ضعیفی، بویژه در مقابل آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی، مثل آنتی‌ژن‌های دیواره باکتری‌ها نشان می‌دهند. اکثر معیارهای عملکرد سلول T در میلوم طبیعی می‌باشند اما امکان کاهش تعداد سلول‌های CD4+ وجود دارد. در مبتلایان به میلوم، محتوای گرانول‌های لیزوزومی گرانولوسیت‌ها پایین بوده، سرعت مهاجرت آنها نیز کاهش می‌یابد که می‌تواند ناشی از اثر محصولات توموری باشد. همچنین در این بیماران، اختلالات عملکرد سیستم کمپلمان دیده می‌شود که تمامی موارد مذکور در کمبود ایمنی این بیماران دخیل هستند. برخی عوامل درمانی (مثل دگزامتازون) که به‌طور شایع استفاده می‌شوند، پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کنند و استعداد به عفونت باکتریایی و قارچی را بالا می‌برند و بورتزومیب[1] باعث افزایش استعداد به بازفعالی هرپس ویروس می‌شود.

نارسایی کلیوی حدود ۲۵٪ از مبتلایان به میلوم را گرفتار می‌سازد. درجاتی از آسیب کلیوی در بیش از نیمی از بیماران دیده می‌شود. عوامل مختلفی در ایجاد نارسایی کلیوی مشارکت دارند. هیپرکلسمی شایعترین علت نارسایی کلیوی است. رسوب گلومرولی آمیلوئید، هیپراوریسمی، عفونت‌های مکرر، استفاده مداوم از ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی برای کنترل درد، استفاده از مواد حاجب یددار برای تصویربرداری، استفاده از بیس‌فسفونات‌ها، و گاهی ارتشاح کلیه توسط سلول‌های میلومی، همگی ممکن است در اختلال عملکرد کلیوی سهیم باشند؛ البته آسیب توبولی ناشی از ترشح زنجیره‌های سبک تقریباً همیشه وجود دارد. زنجیره‌های سبک به‌طور طبیعی فیلتره می‌شوند و پس از جذب مجدد در توبول‌ها، کاتابولیزه می‌شوند. با افزایش مقدار زنجیره‌های سبک در توبول، آسیب سلول‌های توبولی، با این پروتئین‌ها دچار بار اضافه می‌شوند و آسیب توبولی هم به‌طور مستقیم به دلیل اثرات زنجیره‌های سبک و هم به‌طور غیرمستقیم و به علت آزادشدن آنزیمهای لیزوزومی داخل سلولی ایجاد می‌شود. زودرس‌ترین تظاهر آسیب توبولی، سندرم فانکونی بالغین (اسیدوز توبولی کلیوی پروگزیمال نوع ۲) همراه با اتلاف گلوکز، آمینواسیدها و نقائص کلیوی مربوط به اسیدی‌کردن و تغلیظ ادرار است. در اینجا پروتئینوری با افزایش فشار خون همراه نیست و تقریباً همه پروتئین ادرار را زنجیره‌های سبک تشکیل می‌دهند. عموماً آلبومین بسیار کمی در ادرار است که ناشی از عملکرد معمولاً طبیعی گلومرول می‌باشد. هنگامی که گلومرول‌ها درگیر می‌شوند، پروتئینوری غیر انتخابی نیز دیده می‌شود. از آنجا که پروتئین جزء M، حالت کاتیونی دارد و موجب احتباس کلرید می‌شود، در مبتلایان به میلوم، شکاف آنیونی $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$ کاهش پیدا می‌کند. این حالت غالباً همراه با هیپوناترمی است که تصور می‌شود کاذب باشد (پسودوهیپوناترمی)؛ زیرا هر واحد از سرم به دلیل داشتن

1- Bortezomib

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

پروتئین اضافی، آب کمتری دارد. اختلال عملکرد کلیوی به علت بیماری انباشت زنجیرهٔ سبک، نفروپاتی کَست زنجیرهٔ سبک[1]، و آمیلوئیدوز با درمان مؤثر به‌طور نسبی قابل برگشت هستند. مبتلایان به میلوم در صورت دهیدراتاسیون مستعد نارسایی حاد کلیوی هستند.

کم‌خونی در قریب به ۸۰٪ از مبتلایان به میلوم رخ می‌دهد. کم‌خونی معمولاً از نوع نورموسیتیک نورموکروم است و ناشی از جایگزین شدن مغز استخوان با سلول‌های در حال انتشار تومور و همچنین مهار خونسازی توسط عوامل تولید شده توسط تومور و کاهش تولید اریتروپویتین توسط کلیه و اثرات درمان طولانی می‌باشد. علاوه بر این همولیز خفیف نیز ممکن است در ایجاد کم‌خونی دخیل باشد. بسیاری از بیماران به دلیل کمبود فولات یا ویتامین B_{12} دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک می‌گردند. کاهش گرانولوسیت‌ها و پلاکت‌ها بجز در زمان القای درمان بسیار نادر می‌باشند. اشکالات انعقادی ممکن است به دلیل عدم عملکرد صحیح پلاکت‌های پوشیده از آنتی‌بادی، یا تداخل اثر جزء M با فاکتورهای انعقادی I، II، V، VII یا VIII؛ آنتی‌بادی علیه فاکتورهای انعقادی یا آسیب اندوتلیوم به علت آمیلوئید به وجود آید. با استفاده از تالیدومید، لنالیدومید (lenalidomide) یا پومالیدولید (pomalidomide) همراه با دگزامتازون، ترومبوز وریدهای عمقی نیز مشاهده شده است. پدیدهٔ رینود و اختلال گردش خون ممکن است در صورت ایجاد کرایوگلبولین‌ها توسط جزء M رخ دهند و سندرم‌های افزایش چسبندگی خون[2] ممکن است بسته به خصوصیات فیزیکی جزء M (به‌طور شایع‌تر باپاراپروتئین‌های IgM، IgG3 و IgA) ایجاد شوند. افزایش چسبندگی خون براساس چسبندگی نسبی سرم در مقایسه با آب تعریف می‌شود. چسبندگی نسبی سرم در حالت طبیعی ۱/۸ است (یعنی چسبندگی سرم به‌طور طبیعی تقریباً ۲ برابر آب است). علایم مربوط به افزایش چسبندگی موقعی رخ می‌دهند که این رقم بیشتر از ۴ سانتی‌پویز (cP) باشد و برای رسیدن به این مقدار معمولاً غلظت پاراپروتئین‌های سرم باید به حدود (۴g/dL) ۴۰g/L برای IgM، (۵g/dL) ۵۰g/L برای IgG3 و (۷g/dL) ۷۰g/L برای IgA رسیده باشد. با این حال، بسته به خصوصیات فیزیکی و شیمیایی مولکول پاراپروتئین، می‌تواند افزایش چسبندگی گهگاه در سطوح پایین‌تر هم دیده شود.

با وجودی که علایم عصبی در عدهٔ کمی از بیماران رخ می‌دهند اما ممکن است علل متعددی داشته باشند. هیپرکلسمی ممکن است باعث خواب‌آلودگی[3]، ضعف، افسردگی و گیجی[4] شود. افزایش چسبندگی می‌تواند باعث سردرد، خستگی، تنگی نفس، تشدید نارسایی قلب، اختلالات بینایی، آتاکسی، سرگیجه، رتینوپاتی، خواب‌آلودگی و کوما شود. آسیب و کلاپس استخوان ممکن است به فشار روی نخاع، درد رادیکولر و از دست رفتن کنترل روده و مثانه بیانجامد. احتمال دارد که ارتشاح اعصاب محیطی با آمیلوئید باعث بروز سندرم تونل کارپال و سایر پلی‌نوروپاتی‌ها و منونوروپاتی‌های حسی ـ حرکتی شود. نوروپاتی مرتبط با گاموپاتی منوکلونال با اهمیت نامعلوم (MGUS) و میلوما بیشتر حسی است تا حرکتی و در مقایسه با سایر ایزوتیپ‌ها بیشتر با IgM مرتبط است. در بیشتر از ۵۰٪ بیماران مبتلا به نوروپاتی، پروتئین IgM مونوکلونال مستقیماً علیه گلوبولین همراه با میلین (MAG) می‌باشد. نوروپاتی حسی نیز یک عارضهٔ جانبی درمان با تالیدومید و بورتزومیب (bortezomib) می‌باشد.

بسیاری از علایم بالینی میلوم از قبیل فشار روی نخاع، شکستگی‌های پاتولوژیک، افزایش چسبندگی، سپسیس و هیپرکلسمی ممکن است بصورت فوریت پزشکی بروز نمایند. علی‌رغم گسترش وسیع پلاسماسل‌ها در بدن، انتشار تومور بیشتر در استخوان و مغزاستخوان رخ می‌دهد. بزرگ‌شدن طحال، درگیری گره‌های لنفاوی و بافت لنفاتیک روده‌ای، به دلایل ناشناخته، نادر هستند.

تشخیص و مرحله‌بندی

تشخیص میلوم نیازمند پلاسماسیتوز مغز استخوان (بیش از ۱۰٪)، وجود جزء M در سرم و/یا ادرار و آسیب ارگان انتهایی است که در جدول ۱-۱۳۶ آمده است. پلاسما سل‌های مغز استخوان $CD138^+$ و تک‌دودمانی یا زنجیره سبک لامبادا مثبت یا کاپا مثبت هستند. مهم‌ترین تشخیص افتراقی در بیماران مبتلا به میلوم عبارتست از جدا ساختن آنها از بیماران مبتلا به گاموپاتی‌های تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص[5] (MGUS) یا میلوم با رشد آهسته (SMM). MGUS بسیار شایع‌تر از میلوم است به طوری که در ۱٪

1- light chain cast nephropathy
2- hyperviscosity syndrome
3- lethargy
4- confusion
5- monoclonal gammopathies of uncertain significance

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۱-۱۳۶ معیارهای تشخیصی برای میلوم مولتیپل، گونه‌های میلوم، و گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص

گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص MGUS
پروتئین M در سرم <۳۰g/L
پلاسماسل‌های دودمانی مغز استخوان < ۱۰٪
عدم شواهدی از دیگر اختلالات تکثیری سلول‌های B
عدم اختلال عضو یا بافت مرتبط با میلوم (بدون آسیب عضو انتهایی، شامل ضایعات استخوانی)[a]
میلوم بی‌علامت (میلوم بی‌سروصدا یا smoldering)
پروتئین M در سرم ≥ ۳۰g/L و/یا
پلاسماسل‌های دودمانی مغز استخوان ≥ ۱۰٪
عدم اختلال عضو یا بافت مرتبط با میلوم (بدون آسیب عضو انتهایی، شامل ضایعات استخوانی)[a] یا علایم
میلوم مولتیپل علامت‌دار
پروتئین M در سرم و/یا ادرار
پلاسماسل‌های (دودمانی) مغز استخوان[b] یا پلاسماسیتوم
اختلال عضو یا بافت مرتبط با میلوم (آسیب عضو انتهایی، شامل ضایعات استخوانی)
میلوم غیرترشحی
عدم پروتئین M در سرم و/یا ادرار با immunofixation
پلاسماسیتوز دودمانی مغز استخوان ≥ ۱۰٪ یا پلاسماسیتوم
اختلال عضو یا بافت مرتبط با میلوم (آسیب عضو انتهایی، شامل ضایعات استخوانی)[a]
پلاسماسیتوم منفرد استخوانی
بدون پروتئین M در سرم و/یا ادرار[c]
ناحیهٔ منفرد تخریب استخوانی به علت پلاسماسل‌های دودمانی
مغز استخوان غیرمنطبق با میلوم مولتیپل
بررسی‌های اسکلتی (و MRI فقرات و لگن در صورت انجام) طبیعی
عدم اختلال عضو یا بافت مرتبط (بدون آسیب عضو انتهایی بجز ضایعهٔ منفرد استخوانی)[a]
سندرم POEMS
تمام ۴ شاخص زیر باید وجود داشته باشند:
۱. پلی‌نوروپاتی
۲. اختلال پرولیفراتیو پلاسما سل مونوکلونال
۳. هریک از موارد زیر: (a) ضایعات استخوانی اسکلروتیک، بیماری کاستلمن؛ (b) افزایش حجم خارج عروقی (ادم، پلورال افیوژن یا آسیت)؛ (c) سطوح افزایش یافته فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF)
۴. هریک از موارد زیر: (a) ارگانومگالی (اسپلنومگالی، هپاتومگالی، لنفادنوپاتی)؛ (b) اندوکرینوپاتی (آدرنال، تیروئید، هیپوفیز، گناد، پاراتیروئید و پانکراس)؛ (d) تغییرات پوستی (هایپرپیگمانتاسیون، هایپرتریکوز، glomeruloid hemangiomata، پرخونی، آکروسیانوز، گرگرفتگی و ناخن‌های سفید)؛ (e) ادم پاپی (papill edema)؛ (f) ترومبوسیتوز / پلی‌سیتمی[d]

a. اختلال عضو یا بافت مرتبط با میلوم (آسیب عضو انتهایی) (ROTI): افزایش سطح کلسیم: کلسیم سرم بیشتر از ۰/۲۵mmol/L بالاتر از بیشترین حد طبیعی یا بیشتر از ۲/۷۵mmol/L؛ نارسایی کلیوی: کراتینین بیشتر از ۱۷۳mmol/L؛ کم‌خونی: هموگلوبین ۲g/dL پایین‌تر از کمترین حد طبیعی یا هموگلوبین کمتر از ۱۰g/dL گرم؛ ضایعات استخوانی: ضایعات لیتیک یا پوکی استخوان همراه با شکستگی‌های فشاری (compression fracture) (ممکن است MRI یا CT تشخیصی باشند)؛ سایر: افزایش چسبندگی علامت‌دار خون، آمیلوئیدوز، عفونت‌های باکتریایی راجعه (بیش از ۲ بار در طی ۱۲ ماه).

b. در صورتی که فلو سیتومتری (flow cytometry) انجام شود، بیشتر پلاسما سل‌ها (>۹۰٪) فنوتیپ "نئوپلاستیک" نشان خواهند داد.

c. ممکن است بعضی اوقات یک جزء M کوچک وجود داشت باشد.

d. این ویژگی‌ها باید با دیگر علل مرتبط نباشند و با یکدیگر ارتباط زمانی داشته باشند.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جمعیت بالای ۵۰ سال و در حداکثر ۱۰٪ افراد بالای ۷۵ سال دیده می‌شود. معیارهای تشخیصی برای MGUS، مولتیپل میلوم با رشد آهسته[1]، و میلوم در جدول ۱-۱۳۶ آمده است. با وجود اینکه سالانه حدود یک درصد از بیماران مبتلا به MGUS دچار میلوم می‌شوند، تمام میلوم‌ها قبلاً دچار MGUS شده‌اند. زیرگونه‌های غیر از IgG، نسبت زنجیرهٔ سبک آزاد کاپا بر لامبدای (κ/λ) غیرطبیعی، و پروتئین M سرم بیش از ۱۵g/L (۱/۵g/dL) با درصد بالای پیشرفت MGUS به سمت میلوم همراه هستند. نبود هر سه اینها ۵٪ شانس پیشرفت را پیش‌بینی می‌کند در حالی که MGUS پرخطرتر با حضور تمام این سه ویژگی ۶۰٪ شانس پیشرفت را طی ۲۰ سال پیش‌بینی می‌نماید. ویژگی‌هایی که مسؤول خطر بالاتر پیشرفت از میلوم با رشد آهسته (SMM) به سمت میلوم مولتیپل می‌باشد شامل پلاسماسیتوز مغز استخوان >۱۰٪، نسبت زنجیره سبک و آزاد کاپا/ لامبدا غیرطبیعی و پروتئین M سرم <۳g/dL (۳۰g/L)، بیماران دارای تنها یکی از این سه ویژگی ۲۵ درصد شانس پیشرفت به MM را در ۵ سال دارند در حالی که بیماران مبتلا به SMM پرخطر با هر سه ویژگی فوق ۷۶٪ شانس پیشرفت دارند. دو نوع مهم از میلوم وجود دارد: پلاسماسیتوم استخوانی منفرد و پلاسماسیتوم خارج از مغزاستخوان. این ضایعات در کمتر از ۳۰٪ بیماران همراه با جزء M دیده می‌شوند و ممکن است افراد جوان‌تر را مبتلا کنند. در هر دو حالت، عمر متوسط ۱۰ سال و یا بالاتر دیده می‌شود. پلاسماسیتوم استخوانی منفرد، یک ضایعهٔ لیتیک استخوانی منفرد، بدون پلاسماسیتوز مغز استخوان می‌باشد. پلاسماسیتوم‌های خارج مغزاستخوان معمولاً بافت‌های لنفوئید زیرمخاطی را در نازوفارنکس یا سینوس‌های اطراف بینی[2]، بدون پلاسماسیتوز مغز استخوان مبتلا می‌کنند. هر دو نوع تومور به شدت به پرتوتابی موضعی پاسخ می‌دهند. اگر جزء M وجود داشته باشد، باید بعد از درمان ناپدید شود. پلاسماسیتوم‌های استخوانی منفرد ممکن است در سایر مناطق استخوانی عود کنند و یا به میلوم تبدیل شوند. پلاسماسیتوم‌های خارج مغز استخوان به ندرت عود یا پیشرفت می‌کنند.

ارزیابی بالینی مبتلایان به میلوم باید دربرگیرندهٔ معاینهٔ دقیق فیزیکی برای یافتن استخوان‌های حساس و توده‌ها باشد. رادیوگرافی از قفسهٔ‌سینه و استخوانها ممکن است ضایعات لیتیک استخوان یا استئوپنی منتشر را نمایان کند. MRI روش حساسی برای نشان دادن شدت ارتشاح مغز استخوان و فشردگی نخاع یا ریشهٔ عصبی در بیماران مبتلا به سندرم‌های درد می‌باشد. شمارش کامل سلول‌های خون و شمارش افتراقی آن می‌تواند نشان‌دهندهٔ کم‌خونی باشد. ESR افزایش یافته است. تعداد بسیار کمی از بیماران (حدود ۲٪) ممکن است لوسمی پلاسماسل با بیش از ۲۰۰۰ پلاسما سل در میکرولیتر داشته باشند. این اختلال در میلوم IgD (۱۲٪) و IgE (۲۵٪) با شیوعی نامتناسب، دیده می‌شود. امکان افزایش کلسیم، BUN، کراتینین و اسیداوریک سرم وجود دارد. اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌های سرم و زنجیره‌های سبک آزاد سرم و الکتروفورز پروتئین‌ها برای یافتن و مشخص کردن قله‌های M مفید می‌باشند و با نتایج حاصل از ایمونوالکتروفورز کامل می‌شوند که بخصوص برای شناسایی غلظتهای کم جزء M که با الکتروفورز پروتئینی شناسایی نمی‌شوند، حساس می‌باشد. جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای تعیین مقدار دفع پروتئین بنس جونز ضروری است. سطح آلکالن فسفاتاز سرم، حتی در درگیری وسیع استخوانی، معمولاً طبیعی است زیرا فعالیت استئوبلاستی وجود ندارد. اندازه‌گیری مقدار بتا دو میکروگلبولین سرم و آلبومین سرم نیز مهم است.

جزء M سرم، در ۵۳٪ بیماران از نوع IgG، در ۲۵٪ بیماران از نوع IgA و در ۱٪ از نوع IgD می‌باشد، ۲۰٪ بیماران نیز فقط زنجیره‌های سبک در سرم و ادرار دارند. نوارهای dipstick که برای شناسایی پروتئین در ادرار بکار می‌روند، برای تشخیص زنجیره‌های سبک، قابل اعتماد نیستند و آزمون گرما برای شناسایی پروتئین بنس ـ جونز در حدود ۵۰٪ از مبتلایان به میلوم با زنجیرهٔ سبک، منفی کاذب می‌باشد. در کمتر از ۱٪ از بیماران جزء M قابل شناسایی نیست؛ این بیماران معمولاً میلوم زنجیرهٔ سبک دارند که به دلیل کاتابولیسم کلیوی، زنجیره‌های سبک در ادرار قابل شناسایی نیستند. در اغلب این بیماران، در حال حاضر، زنجیره‌های سبک می‌توانند با بررسی زنجیره سبک آزاد سرم مشخص شوند. میلوم IgD نیز ممکن است با تابلوی یک میلوم زنجیرهٔ سبک تظاهر نماید. حدود دوسوم از بیماران که جزء M سرمی دارند، دارای زنجیرهٔ سبک ادراری نیز هستند. ایزوتیپ زنجیرهٔ سبک ممکن است بر میزان بقاء تأثیر داشته باشد. بقای کلی در بیمارانی که زنجیره‌های سبک لامبدا ترشح می‌کنند، به‌طور قابل توجهی کمتر از

1- somoldering myeloma 2- paranasal sinuses

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

بیمارانی است که زنجیرهٔ سبک کاپا ترشح می‌کنند. معلوم نیست که آیا این مسئله به دلیل وجود برخی شاخص‌های مهم از نظر ژنتیک در تکثیر سلولی است و یا ناشی از این مسئله است که زنجیره‌های سبک لامبدا بیش از زنجیره‌های سبک کاپا باعث آسیب کلیوی و تشکیل آمیلوئید می‌شوند. ایزوتیپ زنجیرهٔ سنگین نیز ممکن است بر درمان بیماران تأثیر داشته باشد. حدود نیمی از بیماران دارای پاراپروتئین IgM، دچار افزایش چسبندگی خون می‌شوند در حالی که این رقم در دارندگان پاراپروتئین‌های IgA و IgG فقط ۴-۲٪ است. در بین میلوم‌های IgG، زیرگروه IgG3 بیشترین تمایل را به تجمع در اثر سرما و افزایش غلظت دارد که باعث می‌شود با غلظت‌های کمتر سرمی هم افزایش چسبندگی و آگلوتیناسیون (هم‌چسبی) سرد رخ دهد.

پیش‌آگهی

β_2-میکروگلبولین سرمی تنها شاخص پیش‌بینی‌کنندهٔ قوی بقا بوده و می‌تواند جانشین مرحله‌بندی گردد. بتادومیکروگلبولین، پروتئینی با وزن مولکولی ۱۱,۰۰۰ مول است و دارای تشابهاتی با ناحیهٔ ثابت ایمونوگلبولین‌ها می‌باشد که زنجیرهٔ سبک کلاس I آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی (HLA-A، B- و C-) را تشکیل داده و روی همه سلول‌ها وجود دارند. در بیمارانی که سطح بتادومیکروگلبولین سرمی آنها کمتر از ۰/۰۰۴g/L است، میزان بقای متوسط ۴۳ ماه و در مقادیر بالاتر از ۰/۰۰۴g/L این رقم تنها ۱۲ ماه می‌باشد. ترکیب سطح بتادومیکروگلبولین و آلبومین سرم پایهٔ یک سیستم مرحله‌بندی بین‌المللی[1] (ISS) سه مرحله‌ای می‌باشند که سیستم مرحله‌بندی بین‌المللی (جدول ۲-۱۳۶) بقا را پیش‌بینی می‌کند. با استفاده از درمان با دوز بالا و داروهای جدیدتر، سیستم مرحله‌بندی Durie-Salmen نمی‌تواند پیامد را پیش‌بینی کند و بنابراین دیگر استفاده نمی‌شود. اندکس labeling بالا، پلاسما سل‌های در گردش، وضعیت عملکردی و سطوح بالای LDH نیز با پروگنوز بد همراهند.

عوامل دیگری که در پیش‌آگهی احتمالاً مؤثر هستند، عبارت‌اند از: تعدادی ناهنجاری‌های سیتوژنتیک هیپرپلوئیدی با کاریوتایپ، حذف کروموزوم 17p که با FISH مشخص می‌شود، t(4:14)، t(14:16) و t(14;20)؛ حذف کروموزوم 13q که قبلاً تصور می‌شد که با پیامد همراه است. بعد از استفاده از داروهای جدید، دیگر عامل پیش‌بینی‌کننده نیست. هیبریدسازی ژنومیک مقایسه‌ای و Microarray profiling سیستم‌های مرحله‌بندی پروگنوستیک را به ترتیب براساس DNA و RNA بنا کرده‌اند. سیستم ISS، گسترده‌ترین روش ارزیابی پروگنوز مورد استفاده می‌باشد (جدول ۲-۱۳۶).

جدول ۲-۱۳۶ تعیین خطر در میلوم

اختلال کروموزومی		
روش	خطر استاندارد (۸۰٪) (بقای مورد انتظار ۷-۶ سال)	پرخطر (۲۰٪) بقای موردانتظار ۳-۲ سال)
کاریوتایپ	بدون اختلال کروموزومی	اختلال در کاریوتایپ
FISH	t(11;14) t(6;14) Del(13)	Del(17p) t(4;14) t(14;16) t(14;20)
سیستم مرحله‌بندی بین‌المللی		
	مرحله	بقای متوسط، ماه
$\beta_2M<3.5, a1b \geq 3.5$	I(۲۸٪)*	۶۲
$\beta_2M<3.5, A1b<3.5$ یا $\beta_2M=3.5\text{-}5.5$	II(۳۹٪)	۴۴
$\beta_2M>5.5$	III(۳۳٪)	۲۹
ویژگی‌های دیگر بیان‌کننده بیماری پرخطر لوسمی پلاسما سل جدید Denovo بیماری خارج مدولاری LDH بالا پروفایل پرخطر بیان ژنی		

* درصد بیماران که در هر گروه تظاهر می‌یابند.

درمان میلوم مولتیپل

هیچ مداخله خاصی برای بیماران MGUS اندیکاسیون ندارد. پیگیری سالانه یا با تواتر کمتر به جز در MGUS پرخطر، که در آن الکتروفورز پروتئین سرم و شمارش

1- International Staging System

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

خونی کامل، کراتینین و کلسیم باید هر ۶ ماه تکرار شوند، کافی است. یک بیمار با MGUS و پلی‌نوروپاتی شدید درصورتی که ارتباط علت و معلولی قابل فرض باشد به ویژه در غیاب دیگر علل بالقوه نوروپاتی، برای مداخله درمانی در نظر گرفته می‌شود. درمان می‌تواند شامل پلاسمافرز و گهگاه ریتوکسیماب در بیماران با IgM MGUS یا درمان مشابه میلوم در بیماران با بیماری IgA یا IgG باشد. حدود ۱۰٪ بیماران میلومی بی‌علامت (SMM) و سیری آرام دارند که تنها پیشرفت خیلی کمی را طی سال‌ها نشان می‌دهند. برای این بیماران، هیچ مداخله درمانی اندیکاسیون ندارد با این حال مداخله زودهنگام با لنالیدومید و دگزامتازون ممکن است از پیشرفت SMM پرخطر به میلوم مولتیپل فعال پیشگیری کند.

در حال حاضر بیماران با SMM فقط زمانی به درمان ضد تومور نیاز دارند که در اثر بوجود آمدن کم‌خونی، هیپرکلسمی، ضایعات خورندهٔ استخوانی پیشرونده، اختلال عملکرد کلیوی، یا عفونت‌های راجعه علامت‌دار شوند. در مبتلایان به پلاسماسیتوم استخوانی منفرد و پلاسماسیتوم خارج مغز استخوان انتظار می‌رود، پس از پرتوتابی موضعی با دوز ۴۰ Gy، یک دورهٔ طولانی عاری از بیماری طی کنند. درگیری مخفی مغز استخوان در مبتلایان به پلاسماسیتوم منفرد استخوانی شیوع کمی دارد. درگیری مغز استخوان در این افراد معمولاً براساس کاهش آهستهٔ جزء M سرم یا ناپدیدشدن آن در ابتدای بیماری و بالارفتن مجدد آن طی چند ماه، تشخیص داده می‌شود. این بیماران بخوبی به شیمی درمانی سیستمیک پاسخ می‌دهند.

بیماران مبتلا به میلوم علامتدار و/یا پیشرونده محتاج مداخلهٔ درمانی هستند. به‌طور کلی این درمان‌ها بر دو نوع هستند: (۱) درمان سیستمیک برای کنترل پیشرفت میلوم و (۲) مراقبت‌های علامتی ـ حمایتی برای جلوگیری از ناتوانی‌های جدی ناشی از عوارض بیماری. درمان می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای بقا را افزایش داده و کیفیت زندگی بیماران میلوم را بهبود بخشد.

درمان میلوم شامل رژیم القایی اولیه و سپس درمان نگهدارنده و/یا تحکیمی و در موارد پیشرفت بعدی بیماری، درمان بیماری عودکننده می‌باشد. درمان تا بخشی توسط سن بیمار و بیماری‌های همراه او تعیین می‌شود که ممکن است به توانایی بیمار برای تحمل پیوند یا درمان با دوز بالا اثر بگذارد.

تالیدومید (۲۰۰mg روزانه) زمانی که با دگزامتازون ترکیب شود در دوسوم بیماران با تشخیص جدید MM پاسخ می‌دهد. همچنین، لنالیدومید (۲۵mg در روزهای ۲۱-۱ هر ۴ هفته)، یک مشتق تالیدومید که تعدیل‌کننده ایمنی است و bortezomib ($3mg/m^2$ در روزهای ۱، ۴، ۸ و ۱۱ هر سه هفته)، یک مهارکننده پروتئازوم، هر یک در ترکیب با دگزامتازون (۴۰mg هر هفته یک بار) پاسخ بالایی را (۸۰٪ <) در بیماران تازه تشخیص داده شده MM نشان دادند. مهم اینکه، پروفایل مسمومیت برتر آنها با بهبود اثربخشی، این درمان‌ها را داروهای ارجح در درمان القایی ساخته است. تلاش برای بهتر شدن نسبت بیمارانی که پاسخ به درمان می‌دهند و درجه این پاسخ باعث ورود داروهای اضافه به رژیم درمانی شده است. ترکیب لنالیدومید، بورتزومیب و دگزامتازون نزدیک به ۱۰۰٪ پاسخ و ۳۰٪ پاسخ کامل می‌دهد و آنها را به یکی از رژیم‌های القایی ارجح در بیماران نامزد برای پیوند تبدیل کرده است. ترکیبات مشابه دیگر این سه دارو (بورتزومیب، تالیدومید و دگزامتازون یا بورتزومیب، سیکلوفسفامید و دگزامتازون) همچنین بیشتر از ۹۰٪ پاسخ گرفته‌اند. در صورتی که از بورتزومیب استفاده شود پروفیلاکسی هرپس زوستر لازم است و نورویاتی حاصل از بورتزومیب می‌تواند با تزریق زیرپوستی آن و تجویز هفتگی (هر دو) کاهش یابد. استفاده از لنالیدومید به پروفیلاکسی DVT با آسپیرین یا وارفارین یا هپارین با وزن مولکولی پایین (هر کدام) در صورتی که بیمار از نظر DVT پرخطر باشد نیاز دارد. در بیمارانی که لنالیدومید می‌گیرند باید سلول‌های ریشه‌ای طی ۶ ماه جمع‌آوری شوند زیرا استفاده مداوم از لنالیدومید ممکن است باعث ناتوانی در جمع‌آوری تعداد کافی سلول ریشه‌ای شود. درمان اولیه تا کاهش حداکثر سلولی ادامه می‌یابد. در بیمارانی که کاندید پیوند هستند، داروهای آلکیلان مانند ملفالان باید استفاده نشوند زیرا به سلول‌های ریشه‌ای آسیب می‌زنند و منجر به کاهش توانایی جمع‌آوری سلول ریشه‌ای برای پیوند اتولوگ می‌شوند.

در بیمارانی که به علت سن فیزیولوژیک بیشتر از ۷۰ سال، مشکلات عمده قلبی ریوی یا دیگر بیماری‌های همزمان کاندید پیوند هستند، ترکیبات دو یا سه داروی مشابه بالا، به عنوان استاندارد درمان برای درمان القایی در نظر گرفته می‌شوند. در گذشته، درمان شامل پالس‌های

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

متناوب ملفالان، یک داروی آلکیلان، با پردنیزون (MP، ملفالان ۰/۲۵mg/kg/D و پردنیزون ۱mg/kg/day برای ۴ روز) هر ۶-۴ هفته استفاده می‌شد. با این حال تعدادی از مطالعات داروهای جدید را با MP ترکیب کردند و پاسخ بهتر و بقای بهتری را نشان دادند. در بیماران مسن‌تر از ۶۵ سال، ترکیب تالیدومید با MP (MPT) پاسخ بالاتر و بقای کلی بهتری را در مقایسه با MP به تنهایی ارائه داد. به‌طور مشابه پاسخ واضحاً بهتری (۷۱٪ در مقابل ۳۵٪) و بقای کلی بهتری (۷۲٪ در مقابل ۵۹٪ بقای سه ساله) با ترکیب بورتزومیب و MP به تنهایی مشاهده گردید.

لنالیدومایدکه به MP اضافه می‌شود و به دنبال آن درمان نگهدارنده با لینالیدومایدد در مقایسه با MP به تنهایی نیز بقای عاری از پیشرفت بیماری را طولانی کرده است این ترکیبات داروهای جدید با MP همچنین میزان بالایی از پاسخ کامل را به دست می‌دهند (MPT تقریباً ۱۵٪، MP به اضافه بورتزومیب تقریباً ۳۰٪، MP به اضافه لنالیدومید تقریباً ۲۰٪ و MP تقریباً ۴-۲٪).

با وجودی که ترکیبات MP با داروهای جدیدتر یک جایگزین در این بیماران است، بیشتر مطالعات به نفع درمان مداوم با رژیم‌های بدون MP (مانند لنالیدومید به اضافه دگزامتازون) تمایل دارند زیرا ایمنی و اثربخشی بلندمدت بهتری دارند. بهتر شدن جز M سرم ممکن است نسبت به بهبود علامتی با تأخیر ایجاد شود. کاهش جزء M به سرعت ازبین‌رفتن تومور و سرعت کاتابولیسم ایمونوگلوبولین بستگی دارد که در مورد IgG، بنوبهٔ خود به غلظت سرمی آن وابسته است. دفع زنجیرهٔ سبک که نیمه عمر آن حدود ۶ ساعت است، شاید در هفتهٔ اول درمان کاهش پیدا کند. البته از آنجایی که سطوح زنجیرهٔ سبک ادرار وابسته به عملکرد توبول‌های کلیوی می‌باشد، نمی‌توان از آن به عنوان معیار قابل اعتمادی برای تخمین میزان از بین رفتن سلول‌های سرطانی به ویژه در بیماران با اختلال عملکرد کلیه استفاده کرد. با این وجود، بهبود در میزان زنجیرهٔ سبک آزاد سرم اغلب زودتر دیده می‌شود. با وجود اینکه بیماران ممکن است به بهبود کامل نرسند، اما پاسخ بالینی برای زمان طولانی ممکن است باقی بماند. درمان با دوز بالا و درمان نگهدارنده / تحکیمی، عملکرد استاندارد در بیشتر بیماران مناسب برای درمان است.

مطالعات تصادفی شده که درمان با دوز استاندارد و درمان با ملفالان با دوز بالا (HDT) به همراه حمایت سلول ریشه‌ای خون‌ساز را مقایسه کرده‌اند، نشان داده‌اند که HDT می‌تواند میزان پاسخ کلی بالا و ۴۰-۲۵٪ پاسخ درمانی کامل اضافه‌تر و مدت زمان عاری از پیشرفت طولانی داشته و بقای کلی بیماران را افزایش دهد؛ با این حال، حتی اگر بیمارانی هم بهبود (cure) می‌یافتند تعدادشان اندک بود. با وجود اینکه دو HDT پیاپی از یک HDT مؤثرتر است (Tandem Transplantation)، اما مزیت آن تنها در زیرگروهی از بیماران که به پاسخ کامل یا خیلی خوب نسبی از پیوند اول نمی‌رسیدند دیده شد، که نادر بود. به‌علاوه، یک مطالعه بالینی نتوانست هیچ تغییر معناداری را در بقای کلی بین پیوند زودرس پس از درمان القایی نسبت به پیوند تأخیری در مواقع عود، نشان دهد. این داده‌ها، اجازه یک تأخیر در درمان با پیوند (Transplantation) به ویژه در موارد دارای دسترسی به داروهای بیشتر و ترکیبات بیشتر را می‌دهد. پیوندهای آلوژنیک ممکن است میزان پاسخ‌های بالاتری را هم بدهد اما مرگ‌ومیر مرتبط با درمان تا حد ۴۰٪ بالاست. پیوند آلوژن nonmyellloablative (بدون انهدام مغز استخوان) می‌تواند سمیت راکاهش دهد اما تنها در سایه یک مطالعه بالینی توصیه می‌شود تا از اثر گرافت علیه میلوم استفاده شود ولی از سمیت آن اجتناب شود.

درمان نگهدارنده باعث افزایش زمان بهبودی به دنبال رژیم‌های استاندارد مانند HDT می‌شود. دو مطالعه فاز ۳، پیشرفت بقای بدون تسریع بیماری و یک مطالعه بقای طولانی‌تر را در بیمارانی که لنالیدومید به عنوان درمان نگهدارنده پس از HDT نسبت به داروناما گرفته بودند نشان داد. در بیمارانی که کاندید پیوند نیستند، مطالعه فاز ۳ دیگری بقای بدون پیشرفت بیماری را با درمان نگهدارنده لنالیدومید پس از MP به اضافه درمان القایی لنالیدومید نشان داد. با وجودی که نسبت به افزایش بدخیمی‌های اولیه دوم در بیماران دریافت‌کننده لنالیدومید به‌عنوان درمان نگهدارنده نگرانی وجود دارد، مزایای آن به‌علت خطر بیماری پیشرونده و مرگ حاصل از میلوم بیشتر است.

در بیماران با سیتوژنتیک پرخطر، لنالیدومید و بورتزومیب ترکیب شده‌اند و درمان نگهدارنده پس از پیوند را تشکیل داده‌اند. عود میلوم می‌تواند با تعدادی از داروها ازجمله لنالیدومید و/یا بورتزومیب درمان شود. این داروها در ترکیب با دگزامتازون می‌توانند پاسخ نسبی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

حداکثر ۶۰ درصدی و پاسخ کامل ۱۵-۱۰ درصدی را در بیماران با عود بیماری ایجاد نمایند. ترکیب بورتزومیب و دوکسوروبیسین لیپوزومی در میلوم عود کرده، فعال است. تالیدومید، اگر به عنوان درمان اولیه استفاده نشود، می‌تواند در موارد مقاوم پاسخ بدهد. مهارکننده پروتئازوم نسل دوم، کارفیلزوماب، و داروی تعدیل‌کننده ایمنی، pomalidomide، در MM مقاوم و عود کرده مؤثر بوده‌اند، حتی MM مقاوم به لنالیدومید و بورتزومیب. ملفالان با دوز بالا و پیوند سلول ریشه‌ای اگر قبلاً استفاده نشده نیز به عنوان درمان نجات‌بخش در بیماران با بیماری مقاوم مؤثر است.

بقای متوسط کلی در بیماران مبتلا به میلوم +۸-۷ سال است و زیرگروهی از بیماران جوان‌تر بیشتر از ۱۰ سال زنده می‌مانند. علل اصلی مرگ میلوم پیشرونده، نارسایی کلیه، سپسیس یا میلودیسپلازی مرتبط با درمان هستند. نزدیک به یک‌چهارم بیماران به علت انفارکتوس میوکارد، بیماری مزمن ریوی، دیابت یا سکته مغزی می‌میرند که تمام این بیماری‌ها بیشتر به سن گروه بیمار مرتبط‌اند تا به تومور.

درمان‌های حمایتی هم که براساس عوارض مورد انتظار بیماری انجام می‌شوند ممکن است به اندازه درمان ضد تومور ابتدایی مهم باشند. هیپرکلسمی بخوبی به داروهای بیس‌فسفونات، گلوکوکورتیکوئیدها، تجویز مایعات و دفع ادراری سدیم[1] پاسخ می‌دهد. بیس‌فسفونات‌ها (پامیدرونات ۹۰mg یا Zoledronate به میزان ۴mg یکبار در ماه) جذب استخوان توسط استئوکلاست را کاهش داده، کیفیت زندگی و عملکرد بیمار را حفظ کرده، عوارض مرتبط با استخوان را کاهش داده، و ممکن است اثرات ضدتومور نیز داشته باشند. استئونکروز فک و اختلال عملکرد کلیوی در موارد کمی روی می‌دهد. درمانهای کمکی به منظور مستحکم‌ساختن اسکلت بدن مثل فلوریدها، کلسیم، ویتامین D، با یا بدون آندروژن‌ها پیشنهاد شده‌اند اما تأثیر آنها به اثبات نرسیده است. کیفوپلاستی یا ورتبروپلاستی باید در بیماران با مهره‌های کلاپس شده دردناک مدنظر قرار بگیرد. با حفظ مصرف بالای مایعات برای جلوگیری از دهیدراسیون و افزایش دفع زنجیره‌های سبک و کلسیم، می‌توان از بدتر شدن درمانزاد عملکرد کلیه جلوگیری نمود. در صورت وقوع نارسایی حاد کلیوی، پلاسمافرز حدود ۱۰ بار مؤثرتر از دیالیز صفاقی از لحاظ پاکسازی زنجیره‌های سبک می‌باشد؛ با این حال، نقش آن در درمان نارسایی حاد کلیه محل اختلاف‌نظر است. مهم‌تر این که، کاهش بار پروتئین به وسیلهٔ درمان‌های ضدتوموری مؤثر با استفاده از داروهایی مثل بورتزومیب ممکن است باعث بهبود عملکرد کلیوی در بیش از نیمی از بیماران شود. استفاده از لنالیدومید در نارسایی کلیه ممکن است اما نیاز به تعدیل دوز دارد زیرا دفع آن کلیوی است. عفونت‌های دستگاه ادراری بایستی جستجو شده و در صورت ملاحظه به سرعت درمان شوند. پلاسمافرز می‌تواند درمان انتخابی سندرم‌های افزایش چسبندگی خون باشد. اگرچه پنوموکوک یک پاتوژن خطرناک برای بیماران مبتلا به میلوم است ولی احتمال دارد واکسن‌های پلی‌ساکاریدی قادر به تحریک پاسخ آنتی‌بادی نباشند. گاماگلبولین وریدی بصورت پیشگیرانه به بیماران مبتلا به عفونت‌های جدیِ عودکننده، تجویز می‌شود. تجویز درازمدت آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی به صورت پیشگیرانه توصیه نمی‌شود. بیمارانی که با علایم عصبی در اندام تحتانی، درد پشت موضعی شدید، یا مشکلاتی در کنترل روده و مثانه مراجعه می‌کنند، ممکن است نیاز به MRI فوری و پرتوتابی و گلوکوکورتیکوئید در صورت فشار روی طناب نخاعی داشته باشند. در بیمارانی که نقص نورولوژیک افزاینده یا ادامه‌دار است، جراحی اورژانس برداشت فشار ممکن است لازم باشد. اکثر ضایعات استخوانی به مسکن‌ها و شیمی‌درمانی پاسخ می‌دهند، اما برخی از ضایعات دردناک ممکن است به پرتوتابی موضعی سریع‌تر پاسخ دهند. کم‌خونی همراه با میلوم ممکن است به اریتروپویتین همراه با هماتینیک‌ها (آهن، فولات، کوبالامین) پاسخ دهد. بیماریزایی[2] کم‌خونی باید اثبات شده و در صورت امکان، درمان اختصاصی صورت گیرد.

ماکروگلبولینمی والدنشتروم[3]

در سال ۱۹۴۸، والدنشتروم نوعی بدخیمی را در سلول‌های لنفوپلاسماسیتوئید شرح داد که IgM ترشح می‌کردند. این بیماری برخلاف میلوم، با لنفادنوپاتی و بزرگی کبد و طحال همراه بود اما تظاهرات عمدهٔ بیماری را سندرم افزایش

1- natriuresis
2- pathogenesis
3- Waldenström's macroglobulinemia

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

چسبندگی خون تشکیل می‌داد. این اختلال بیماری مشابه بیماری مرتبط، لوسمی لنفوسیتیک مزمن، میلوم و لنفوم لنفوسیتیک است. این بیماری از یک سلول B پس از مرکز زایا[1] که دچار جهش‌های پیکری و انتخابی آنتی‌ژنی در فولیکول لنفاوی گشته و خصوصیات سلول B خاطره‌ای حامل IgM را دارد، منشأ می‌گیرد. ماکروگلبولینمی والدنشتروم (WM) و میلوم IgM هر دو سیر بالینی مشابهی دارند، اما گزینه‌های درمانی آنها متفاوت است. معمولاً تشخیص میلوم IgM برای بیمارانی در نظر گرفته می‌شود که دارای ضایعات لیتیک استخوان و ارتشاح غالب مغز استخوان با پلاسما سل‌های CD138+ هستند. این بیماران بیشتر از مبتلایان به ماکروگلبولینمی والدنشتروم در معرض خطر شکستگی‌های پاتولوژیک قرار دارند.

رخداد خانوادگی در WM شایع است اما اساس مولکولی آن هنوز ناشناخته است. یک جهش سوماتیک MYD88L265p بارز در بیشتر از ۹۰٪ بیماران WM و اکثریت IgM MGUS گزارش شده است. حضور این جهش امروزه به عنوان آزمایش تشخیصی در افتراق WM از لنفوم‌های ناحیه حاشیه‌ای (MZL)، میلوم مترشحه IgM و CLL با تمایز پلاسماسیتیک استفاده می‌شود. این جهش همچنین پاتوژنز مولکولی بیماری را با درگیری گیرندهٔ Toll-like (TLR) و پیام‌رسانی گیرنده اینترلوکین -۱ (IL-1R) که منجر به فعالیت کیناز همراه با IL-1R(IRAK) و IRAKI و سپس NF-κB می‌شود، توضیح می‌دهد. این بیماری همانند میلوم، در مردان کمی شایعتر است و شیوع آن با افزایش سن بیشتر می‌شود (متوسط سن ۶۴ سال). براساس برخی از گزارشات موجود، IgM در بعضی از بیماران مبتلا به ماکروگلبولینمی، ممکن است برای گلیکوپروتئین مرتبط با میلین[2] (MAG) اختصاصی باشد و این همان پروتئینی است که با بیماری‌های زایل‌کنندهٔ میلین در اعصاب محیطی همراه بوده است و ممکن است زودتر و وسیع‌تر از پروتئین بازی میلین[3] در بیماران مبتلا به اسکلروز مولتیپل از بین برود. بعضی اوقات بیماران مبتلا به ماکروگلوبولینمی نوروپاتی محیطی را بروز می‌دهند و نیمی از این بیماران از نظر آنتی‌بادی ضد MAG مثبت می‌باشند. این نوروپاتی ممکن است قبل از ظهور نئوپلاسم تظاهر کند. تصور می‌شود که تمام وقایع با یک عفونت ویروسی شروع می‌شود که موجب ایجاد یک آنتی‌بادی با واکنش متقاطع نسبت به یکی از اجزای طبیعی بافت‌ها می‌گردد.

این اختلال همانند میلوم، مغزاستخوان را درگیر می‌کند اما برخلاف آن باعث ایجاد ضایعات استخوانی یا هیپرکلسمی نمی‌شود. مغز استخوان انفیلتراسیون بیش از ۱۰٪ مغز استخوان با سلول‌های لنفوپلاسماسیتی (IgM^+ سطحی، CD19+، CD20+، CD22+، به‌ندرت CD5+ اما CD10- و CD23-) به همراه افزایش تعداد ماست‌سل‌ها را نشان می‌دهد. همانند میلوم، جزء M سرمی به مقدار بیش از ۳۰gr/L وجود دارد اما برخلاف آن، بدلیل عبور کم IgM (به علت اندازهٔ مولکول) از ادرار، فقط در ادرار ۲۰٪ بیماران زنجیرهٔ سبک یافت می‌شود، بنابراین بیماری کلیوی شایع نمی‌باشد. در ۸۰٪ بیماران، ایزوتیپ زنجیرهٔ سبک از نوع کاپا است. بیماران با ضعف، خستگی و عفونت‌های مکرر (مشابه میلوم) مراجعه می‌کنند ولی خونریزی از بینی، اختلالات بینایی و علایم عصبی مثل نوروپاتی محیطی، گیجی[4]، سردرد، و فلج موقت در ماکروگلبولیمی به مراتب شایع‌تر می‌باشد. معاینه بالینی، لنفادنوپاتی و بزرگی کبد و طحال را نشان می‌دهد و در افتالموسکوپی اتساع و قطعه‌قطعه شدن[5] وریدهای شبکیه دیده می‌شود که از مشخصات حالات افزایش چسبندگی است. امکان ایجاد کم‌خونی نورموکروم نورموسیتیک وجود دارد اما تشکیل رولو[6] و مثبت‌بودن تست کومبس در این بیماری به مراتب شایعتر از میلوم است. در خون محیطی معمولاً سلول‌های لنفوسیتی بدخیم حضور دارند. حدود ۱۰٪ از ماکروگلبولین‌ها، کرایوگلبولین هستند. اینها اجزای M خالص هستند و از کرایوگلبولین‌های مختلط که در آرتریت روماتوئید و سایر بیماری‌های خود ایمن دیده می‌شوند، نمی‌باشند. کرایوگلبولین‌های مختلط از IgM یا IgA در اتصال با IgG، که برای آن اختصاصی می‌باشند، تشکیل شده‌اند. در هر دو مورد، پدیدهٔ رینود و علایم جدی عروقی ممکن است در مواجهه با سرما رخ دهند. اما کرایوگلبولین‌های مختلط معمولاً با بدخیمی‌ها همراه نیستند. در بیمارانی که با توجه به تاریخچه و معاینهٔ بالینی مشکوک به دارا بودن کرایوگلبولین هستند، باید نمونهٔ خون را به درون یک سرنگ گرم جمع‌آوری کرد و در یک ظرف حاوی آب گرم به آزمایشگاه منتقل کرد تا در اندازه‌گیری کرایوگلبولینها اشتباهی رخ ندهد.

1- post-germinal center B cell
2- myelin-associated glycoprotein
3- myelin basic protein
4- dizziness
5- segmentation
6- rouleaux formation

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

درمان ماکروگلوبولینمی والدنشتروم

علایم جدی افزایش چسبندگی خون، از قبیل تغییر وضعیت هوشیاری یا فلج را می‌توان به صورت حاد از طریق پلاسمافرز کنترل نمود، زیرا ۸۰٪ از پاراپروتئین IgM در داخل عروق قرار دارد. مشابه میلوم مولتیپل، متوسط بقا حدود ۵۰ ماه می‌باشد. با این حال، بسیاری از بیماران مبتلا به ماکروگلبولینمی والدنشتروم دچار بیماری با پیشرفت تدریجی هستند که محتاج درمان نمی‌باشد. متغیرهای پیش از درمان شامل سن بالا، جنس مذکر، علایم عمومی، و کاهش سلول‌ها (سیتوپنی‌ها) نشانگر جمعیت پرخطر می‌باشند. درمان معمولاً شروع نمی‌شود مگر اینکه بیماری علامتدار باشد یا آنمی افزایش یابد، افزایش چسبندگی خون، لنفادنوپاتی یا بزرگی کبد و طحال وجود داشته باشند. بورتزومیب و بندامستین (bendamustine) دو داروی بسیار مؤثر در WM هستند. ریتوکسیماب (ضد CD20) می‌تواند ایجاد پاسخ به تنهایی یا در ترکیب با هریک از این داروها بکند. ریتوکسیماب می‌تواند باعث افزایش شدید IgM شود بنابراین استفاده از آن در ابتدا در بیمارانی که سطوح بالای IgM دارند قطع می‌شود. فلودارابین ($25 mg/m^2$ در روز به مدت ۵ روز هر ۴ هفته یکبار) یا Cladribine (۰/۱ mg/kg در روز به مدت ۷ روز هر ۴ هفته یکبار)، هر کدام به تنهایی نیز از داروهای بسیار مؤثر به حساب می‌آیند. با شناسایی جهش MYD88، مهارکننده‌های IRAK1/4 و BTK در حال ارزیابی‌اند و پاسخ‌های بسیار خوبی نشان داده‌اند با این حال دوز بالای درمانی به اضافه پیوند اتولوگ نیز یک گزینه است که استفاده از آن به علت دسترسی به سایر داروهای مؤثر کاهش یافته است.

سندرم POEMS

مشخصات این سندرم شامل پلی‌نوروپاتی، ارگانومگالی، اندوکرینوپاتی، پروتئین M و ضایعات پوستی می‌باشد (از حروف اول این کلمات واژهٔ POEMS به دست می‌آید ـ م). شاخص‌های تشخیصی در جدول ۱-۱۳۶ آمده است. بیماران معمولاً دچار پلی‌نوروپاتی حسی ـ حرکتی شدید و پیشرونده همراه با ضایعات اسکلروتیک استخوانی ناشی از میلوم هستند. پلی‌نوروپاتی تقریباً در ۱/۴٪ از میلوم‌ها رخ می‌دهد، اما سندرم POEMS تنها زیرگروه نادری از این دسته بیماری‌ها به شمار می‌رود. در این سندرم برخلاف میلوم معمول، بزرگی کبد و لنفادنوپاتی در دوسوم بیماران رخ می‌دهد و بزرگی طحال در یک سوم موارد دیده می‌شود. لنفادنوپاتی از لحاظ بافت‌شناسی مشابه بیماری Castleman (اختلالی همراه با تولید بیش از حد IL-6) است. تظاهرات اندوکرین شامل آمنوره در زنان و ناتوانی جنسی و بزرگی پستان‌ها[1] در مردان می‌باشند. افزایش پرولاکتین سرم، به دلیل ازدست‌رفتن کنترل مهاری طبیعی هیپوتالاموس، ممکن است با سایر تظاهرات دستگاه عصبی مرکزی مثل ادم پاپی و افزایش پروتئین و فشار مایع مغزی نخاعی همراه باشد. دیابت قندی نوع ۲ در قریب به یک سوم بیماران رخ می‌دهد. گاهی اوقات کم‌کاری تیروئید و نارسایی آدرنال وجود دارد. تغییرات پوستی متنوع بوده و شامل افزایش رنگدانهٔ پوستی[2]، پرمویی[3]، ضخیم شدن پوست و چماقی شدن انگشتان[4] می‌باشند. سایر تظاهرات این سندرم عبارت‌اند از: ادم محیطی، آسیت، تراوش جنبی، تب و افزایش تعداد پلاکت‌ها. تمام اجزای سندرم POEMS ممکن است در ابتدا وجود نداشته باشند.

آسیب‌زایی بیماری نامشخص است، اما افزایش سطح در گردش سیتوکین‌های پیش‌برندهٔ التهاب IL-1، IL-6، VEGF و TNF به اثبات رسیده است. سطوح سیتوکین مهاری TGF-β، کمتر از حد انتظار است. امکان رفع سایر علایم پس از درمان میلوم وجود دارد.

بیماران اغلب مشابه میلوم درمان می‌شوند. بنظر می‌رسد پلاسمافرز در سندرم POEMS فایده‌ای نداشته باشد. بیمارانی که با ضایعات اسکلروتیک منفرد تظاهر می‌یابند ممکن است پس از درمان موضعی پلاسماسیتوم با پرتودرمانی علایم نوروپاتی‌شان رفع شود. همانند میلوم مولتیپل، داروهای جدید و درمان با دوز بالا به همراه پیوند سلول ریشه‌ای اتولوگ در بیمارانی خاص انجام شده و با بقای عاری از پیشرفت طولانی‌مدت همراه بوده است.

بیماری‌های زنجیرهٔ سنگین

بیماری‌های زنجیرهٔ سنگین، از بدخیمی‌های نادر لنفوپلاسماسیتیک محسوب می‌شوند. تظاهرات بالینی آنها بسته به ایزوتیپ زنجیرهٔ سنگین متغیر است. بیماران، فاقد

1- gynecomastia
2- hyperpigmentation
3- hypertrichosis
4- digital clubbing

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

زنجیره سبک هستند و زنجیرهٔ ناقص سنگینی را ترشح می‌کنند که معمولاً دارای یک قطعهٔ سالم Fc و یک حذف‌شدگی در ناحیهٔ Fd می‌باشد. بیماری‌های زنجیرهٔ سنگین از نوع گاما، آلفا و مو شرح داده شده‌اند ولی انواع دلتا و اپسیلون تا به حال دیده نشده‌اند. تجزیه و تحلیل زیست‌شناسی ملکولی این تومورها نقایص ژنتیکی ساختمانی را نشان می‌دهند که می‌توانند علت ترشح زنجیرهٔ معیوب باشند.

بیماری زنجیرهٔ سنگین گاما (بیماری فرانکلین)[1]

این بیماری در افراد با سنین و ملیت‌های مختلف روی می‌دهد. از مشخصات این بیماری، لنفادنوپاتی، تب، کم‌خونی، احساس کسالت، بزرگی کبد و طحال و ضعف می‌باشد. این بیماری مکرراً با بیماری خودایمنی به ویژه آرتریت روماتوئید مرتبط است. شاخص‌ترین علامت این بیماری ادم کام است که ناشی از ابتلای گره‌های لنفاوی حلقهٔ والدیر بوده و ممکن است به سمت اختلال تنفسی پیشرفت نماید. تشخیص بر اساس نشان‌دادن جزء M غیرطبیعی در سرم (اغلب کمتر از ۲۰g/L [۲g/dL]) صورت می‌گیرد که با آنتی -IgG واکنش نشان داده ولی با معرفهای ضد زنجیرهٔ سبک واکنش نشان نمی‌دهد. جزء M به‌طور مشخص هم در سرم و هم در ادرار وجود دارد. اکثر پاراپروتئین‌ها از زیرگروه گاما ۱ هستند ولی زیرگروه‌های دیگر نیز دیده شده است. بیماران ممکن است ترومبوسیتوپنی، ائوزینوفیلی و مغز استخوان غیرتشخیصی داشته باشند که ممکن است افزایش تعداد لنفوسیت‌ها یا پلاسما سل‌هایی را نشان دهد که رنگ‌آمیزی زنجیره سبک آنها منفی است. معمولاً بیماران سیر نزولی سریعی داشته و در اثر عفونت‌ها فوت می‌کنند؛ با این حال برخی از آنها به کمک شیمی‌درمانی تا ۵ سال هم عمر کرده‌اند. بیماران علامت‌دار درمان می‌شوند و شامل ترکیبات شیمی‌درمانی است که در لنفوم درجه پایین به کار می‌رود. کارآیی ریتوکسیماب نیز گزارش شده است.

بیماری زنجیرهٔ سنگین آلفا (بیماری Seligmann)

این بیماری شایع‌ترین نوع بیماری زنجیرهٔ سنگین است. بیماری مزبور ارتباط نزدیکی با نوعی بدخیمی به نام لنفوم مدیترانه‌ای دارد که افراد جوان را در بخش‌هایی از دنیا مثل مدیترانه، آسیا و آمریکای جنوبی مبتلا می‌کند که در آنجا شیوع انگل‌های روده‌ای زیاد است. از مشخصات بیماری، ارتشاح سلول‌های لنفوپلاسماسیتوئید در لامینا پروپریای رودهٔ کوچک است که زنجیرهٔ آلفای ناقص ترشح می‌کنند. شناسایی زنجیره‌های سنگین آلفا، به دلیل تمایل به پلیمریزه‌شدن، مشکل بوده و در الکتروفورز به جای قله‌های تیز یک حالت گسترده به نظر می‌رسند. علی‌رغم پلیمریزه‌شدن در بیماری زنجیرهٔ سنگین آلفا، افزایش چسبندگی خون در بیماری زنجیره سنگین آلفا یک مشکل شایع نمی‌باشد. دوپار شدن زنجیره‌ها بدون تسهیل زنجیرهٔ J، باعث افزایش قابل توجه چسبندگی خون نمی‌شود. زنجیره‌های سبک در ادرار و سرم وجود ندارند. بیماران با اسهال مزمن، کاهش وزن و سوءجذب مراجعه می‌کنند و دچار آدنوپاتی وسیع مزانتریک و پاراآئورتیک هستند. به ندرت گرفتاری دستگاه تنفس[2] دیده می‌شود. سیر بالینی در بیماران بسیار متنوع می‌باشد. برخی از بیماران نمای بافت‌شناسی لنفوم بدخیم و مهاجم را پیدا می‌کنند. امکان بهبودی[3] طولانی‌مدت بیماری با شیمی‌درمانی وجود دارد. در موارد نادری، بیماران به تجویز آنتی‌بیوتیک پاسخ داده‌اند که این مسئله نقش احتمالی تحریک آنتی‌ژنی توسط بعضی از عفونت‌های مزمن روده‌ای را مطرح می‌کند. ممکن است شیمی‌درمانی به همراه آنتی‌بیوتیک مؤثرتر از شیمی‌درمانی به تنهایی باشد. بیماری تکثیر ایمنی رودهٔ باریک[4] (IPSID) به عنوان یک لنفوم انسانی مرتبط با عامل عفونی شناسایی شده است که با کمپیلوباکتر ژژونی ارتباط دارد. این بیماری عمدتاً رودهٔ باریک پروگزیمال را درگیر می‌کند و باعث سوءجذب، اسهال، و درد شکم می‌گردد. IPSID با تمایز بیش از اندازهٔ پلاسماسل‌ها و تولید پروتئین‌های زنجیرهٔ سنگین آلفای ناقص که فاقد زنجیره‌های سبک و قطعهٔ ثابت اول هستند، همراه می‌باشد. مراحل اولیهٔ IPSID به آنتی‌بیوتیک‌ها پاسخ می‌دهد (۷۰-۳۰٪ بهبود کامل). بیشتر بیماران IPSID که درمان نشده‌اند به سمت لنفوم لنفوپلاسماسیتیک و ایمونوبلاستیک پیشرفت می‌کنند. بیمارانی که به درمان آنتی‌بیوتیکی پاسخ نمی‌دهند برای شیمی‌درمانی ترکیبی که جهت درمان لنفوم درجه پایین به کار می‌رود در نظر گرفته می‌شوند.

1- Franklin's disease
2- respiratory tract
3- remission
4- immunoproliferative small intestinal disease

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بیماری زنجیرهٔ سنگین مو[1]

ترشح زنجیرهٔ سنگین مو به داخل سرم در معدودی از مبتلایان به لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL) رخ می‌دهد. تنها مشخصه‌ای که ممکن است به شناسایی این بیماری کمک کند، وجود واکوئول‌ها در لنفوسیت‌های بدخیم و دفع زنجیره‌های سبک کاپا در ادرار است. تشخیص قطعی مستلزم انجام اولتراسانتریفوژ یا فیلتراسیون ژلی، به منظور اثبات غیرفعال‌بودن پاراپروتئین نسبت به معرف‌های زنجیرهٔ سبک است، زیرا بعضی از ماکروگلوبولین‌های سالم با این سرم‌ها واکنش نشان نمی‌دهند. به نظر می‌رسد سلول‌های توموری در اتصال زنجیره‌های سبک و سنگین با اشکال مواجهند، زیرا هر دو نوع زنجیره را در سیتوپلاسم خود دارند. تاکنون مدرکی مبنی بر لزوم درمان متفاوت در این بیماران با سایر بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتیک مزمن به دست نیامده است (فصل ۱۳۴).

۱۳۷ آمیلوئیدوز

David C. Seldin, John L. Berk

اصول کلی

آمیلوئیدوز اصطلاحی برای بیماری‌هایی است که ناشی از رسوب خارج سلولیِ فیبریل‌های پروتئینی پلی‌مری نامحلول در بافت‌ها و اندام‌ها هستند. یک ساختار سلولی مستحکم برای همراهی پروتئین‌ها در مراحل ساخت و ترشح وجود دارد، جهت اطمینان از حصول شکل‌گیری ثالثیه و عملکرد صحیح، و برای حذف پروتئین‌هایی که اختلال پیچش دارند. به هر حال، جهش ژنتیکی، فرایند ناصحیح و سایر عوامل ممکن است به نفع اختلال پیچش باشد که متعاقب آن از دست رفتن عملکرد طبیعی پروتئین و تجمع داخل و خارج سلولی است. برخی بیماری‌ها (از فیبروز کیستیک گرفته تا بیماری آلزایمر) در حال حاضر شناخته شده‌اند که اختلال پیچش پروتئین دارند. در آمیلوئیدوز، تجمعات به‌طور خاص خارج سلولی است و زیرواحدهای پروتئین با اختلال پیچش ایجاد یک ساختار معمول غیرهمسو غنی از β-pleated sheet را القا می‌کنند که منجر به شکل‌گیری higher-order oligomers و سپس فیبریل‌هایی با ویژگی‌های رنگ‌آمیزی منحصربه فرد می‌شود. واژه آمیلوئید توسط آسیب‌شناسی به نام رادولف ویرشو در حدود سال ۱۸۵۴ ابداع شد، که تصور می‌کرد این رسوبات در زیر میکروسکوپ سلولزمانند هستند.

بیماری‌های آمیلوئیدی با توجه به ماهیت بیوشیمیایی پروتئین در رسوبات فیبریل تعریف و توصیف می‌شوند و برحسب سیستمیک یا متمرکز (لوکالیزه) بودن، اکتسابی یا ارثی بودن، و الگوهای بالینی‌شان مورد طبقه‌بندی قرار می‌گیرند (جدول ۱-۱۳۷). نام‌گذاری مورد پذیرش *AX* است، که در آن A بر آمیلوئیدوز دلالت دارد و X معرّف پروتئین در فیبریل است. *AL* آمیلوئیدِ متشکل از زنجیره‌های سبک (LC های) ایمونوگلوبولین است، و آمیلوئیدوز سیستمیک اولیه نامیده می‌شود؛ منشأ آن یک اختلال دودمانی[2] سلول B یا پلاسماسل است، و این بیماری می‌تواند با میلوم یا لنفوم همراه باشد. *AF* آمیلوئیدوزهای خانوادگی را در خود جای می‌دهد، که در بیشتر موارد ناشی از جهش‌هایی در ترانس‌تی‌رتین (TTR) (پروتئین ناقل هورمون تیروئید و پروتئینِ اتصال‌یابنده به رتینول) هستند. آمیلوئید *AA* از پروتئین آمیلوئید A سرمی (یک واکنش‌گر مرحلهٔ حاد)[3] (SAA) تشکیل یافته است و در شرایط بیماری‌های عفونی یا التهابی مزمن رخ می‌دهد و آمیلوئیدوز ثانویه نام دارد. *$A\beta_2M$* آمیلوئیدِ متشکل از β_2-میکروگلوبولین است و در افرادِ مبتلا به بیماری کلیوی پیشرفتهٔ (ESRD) طولانی‌مدت رخ می‌دهد. *$A\beta$* شایعترین شکل آمیلوئیدوز متمرکز است. *$A\beta$* در بیماری آلزایمر در مغز رسوب می‌کند و از پردازش پروتئولیتیک غیرطبیعی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید حاصل می‌شود.

تشخیص و درمان آمیلوئیدوزها براساس تشخیص هیستوپاتولوژیک رسوبات آمیلوئید و شناسایی نوع آمیلوئید از طریق روش‌های شیمی بافتی ایمونولوژیک[4]، ژنتیک یا بیوشیمیایی قرار دارد (شکل ۱-۱۳۷). در آمیلوئیدوزهای سیستمیک، از اندام‌های مبتلا می‌توان نمونه‌برداری کرد، ولی رسوبات آمیلوئید را می‌توان در هر بافت بدن یافت. در گذشته رگ‌های خونی لثه یا مخاط رکتوم مورد آزمایش قرار می‌گرفتند، اما دسترس‌پذیرترین بافت (که در بیش از ۸۰٪

1- Mu heavy chain disease
2- clonal
3- acute phase reactant
4- immunohistochemistry

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۱-۱۳۷ پروتئین‌های فیبریل آمیلوئید و سندرم‌های بالینی آنها

نام	پیش‌ساز	سندرم بالینی	محل درگیری بالینی
آمیلوئیدوزهای سیستمیک			
AL	زنجیرهٔ سبک ایمونوگلوبولین‌ها	اولیه یا مرتبط با میلوم[1]	هر جای بدن
AH	زنجیرهٔ سنگین ایمونوگلوبولین	اولیه یا مرتبط با میلوم (نادر)	هر جای بدن
AA	پروتئین A آمیلوئید سرم	ثانویه؛ واکنشی[2]	کلیه، هر جای بدن
$A\beta_2M$	β_2-میکروگلوبولین	مرتبط با دیالیز خونی	غشای سینوویال، استخوان
ATTR	ترانس‌تی‌رتین	خانوادگی (جهش‌یافته)	قلب، اعصاب محیطی و خودمختار
AApoAI	آپولیپوپروتئین AI	خانوادگی	کبد، کلیه
AApoAII	آپولیپوپروتئین AII	خانوادگی	کلیه
AGel	ژلسولین	خانوادگی	قرنیه، اعصاب جمجمه‌ای، کلیه
AFib	فیبرینوژن $A\alpha$	خانوادگی	کلیه
ALys	لیزوزیم	خانوادگی	کلیه
ALECT2	فاکتور شمارهٔ ۲ کموتاکتیک لکوسیت	نامشخص	کلیه
آمیلوئیدوزهای لوکالیزه			
$A\beta$	پروتئین β آمیلوئید	بیماری آلزایمر، سندرم داون	CNS
ACys	سیستاتین C	آنژیوپاتی آمیلوئیدی مغز	CNS، رگ‌ها
APrP	پروتئین پریون	آنسفالوپاتی‌های اسفنجی‌شکل	CNS
AIAPP	پلی‌پپتید آمیلوئیدی جزایر (آمیلین)	مرتبط با دیابت	لوزالمعده
ACal	کلسی‌تونین	کارسینوم مدولاری تیروئید	تیروئید
AANF	فاکتور ناتریورتیک دهلیزی	وابسته به سن	دهلیزهای قلب
APro	پرولاکتین	آندوکرینوپاتی	هیپوفیز
ASgl	سمنوژلین I	وابسته به سن؛ یافته‌های اتفاقی اتوپسی یا بیوپسی	سمینال وزیکل

۱. رسوبات لوکالیزه می‌توانند در پوست، ملتحمه، مثانه، و درخت نایی ـ نایژه‌ای پدید آیند.

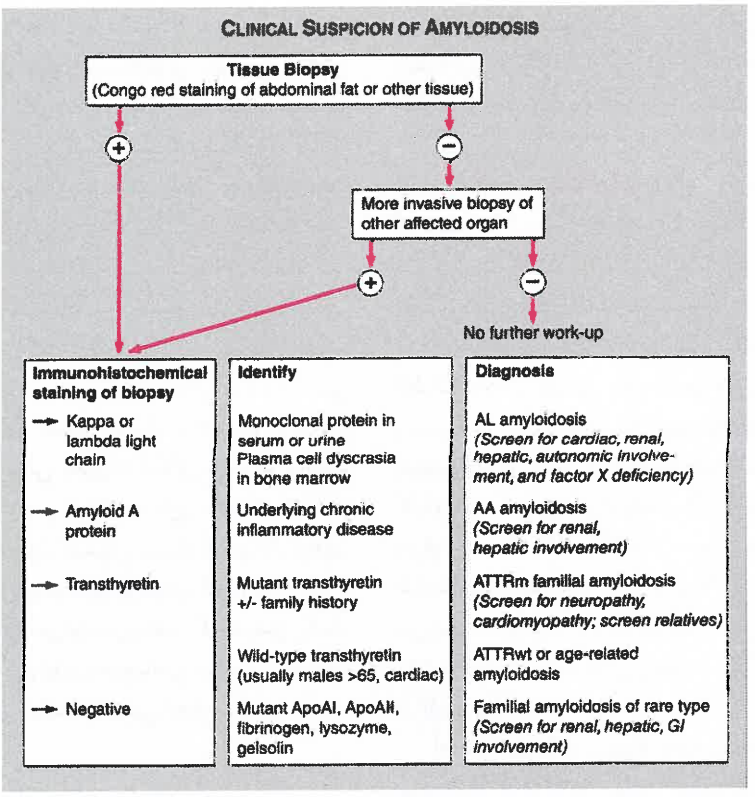
۲. ثانوی به عفونت یا التهاب مزمن، یا به یک سندرم تب روده‌ای ارثی (مانند تب مدیترانه‌ای خانوادگی).

بیمارانِ مبتلا به آمیلوئیدوز سیستمیک مثبت است) چربی است. پس از بیحسی موضعی، محصول آسپیراسیون سوزنی سایز ۱۶ چربی دیوارهٔ شکم را می‌توان بر روی یک لام گستراند و رنگ‌آمیزی کرد، و بدین ترتیب حتّی یک اقدام جراحی جزئی نیز مورد نیاز نیست. اگر نتیجهٔ مربوط به این ماده منفی باشد، می‌توان از کلیه، آندومیوکارد (قلب)، کبد یا دستگاه گوارش نمونه‌برداری کرد. ساختمان منظم و معمول صفحهٔ β در رسوبات آمیلوئید هنگامی که با رنگیزهٔ قرمز کونگو[1] رنگ‌آمیزی شده باشد، در مطالعه با میکروسکوپ نوری پلاریزه یک خاصیت انکسار مضاعف "سبز منحصر به فرد ("apple green") از خود نشان می‌دهد؛ سایر ساختارهای منظم پروتئینی (ازجمله کلاژن) به صورت سفید در این شرایط دیده می‌شوند. فیبریل‌های با قطر ۱۰nm را می‌توان مستقیماً توسط میکروسکوپ الکترونی در بافت ثابت شده توسط پارافورمالدئید مشاهده کرد. هنگامی که آمیلوئید یافته شد، نوع پروتئین باید تعیین شود (معمولاً از طریق شیمی بافتی ایمونولوژیک، مطالعه با ایمونوالکترومیکروسکوپ، یا از طریق استخراج و آنالیز بیوشیمیایی توسط اسپکترومتری جرمی[2]. تعیین توالی ژنی برای تعیین جهش‌های عامل آمیلوئید AF مورد استفاده قرار می‌گیرد. ارزیابی دقیق تاریخچهٔ بیمار، یافته‌های فیزیکی و

1- Congo red

2- mass s.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۳۷. الگوریتم ویژهٔ تشخیص آمیلوئیدوز و تعیین نوع آن. شک بالینی: موارد ناموجه نفروپاتی، کاردیومیوپاتی، نوروپاتی، آنتروپاتی، آرتروپاتی، و بزرگی زبان. ApoAI= آپولیپوپروتئین AI؛ ApoAII= آپولیپوپروتئین AII؛ GI= سیستم گوارشی.

تظاهر بالینی بیماری، شامل سن و خاستگاه نژادی، درگیری دستگاه‌های بدن، بیماری‌های زمینه‌ای، و تاریخچهٔ خانوادگی می‌تواند سرنخ‌های مفیدی از نوع آمیلوئید در اختیار بگذارد. هرچند از تداخل تظاهرات بالینی و تعیین نوع صحیح باید به عنوان راهنمایی در جهت درمان مناسب استفاده کرد.

در مکانیسم‌های تشکیل فیبرین و سمیّت بافتی اختلاف نظر وجود دارد. فرضیه آمیلوئید که اخیراً درک شده است به این صورت مطرح می‌شود که پروتئین‌های پیش‌ساز تحت فرایند برگشت‌پذیر باز شدن یا اختلال پیچیدگی قرار می‌گیرند؛ پروتئین‌های دچار اختلال پیچیدگی، تجمعات الیگومری، پلیمرهای مرتبه بالاتر (higher-order) و سپس فیبریل‌ها (که در بافت رسوب می‌کنند) را ایجاد می‌کنند. مجموع شواهد نشان می‌دهد که واسطه‌های الیگومری ممکن است انواع بسیار سمی را تشکیل دهند. الیگومرها در تعامل با سلول‌ها و القای تشکیل انواع اکسیژن واکنشی و پیام‌دهی استرس از فیبریل‌های درشت، تواناتر هستند. نهایتاً این که، رسوبات بافت فیبریلار به نظر می‌رسد با عملکرد طبیعی ارگان تداخل می‌کنند. درک مکانیسم‌های پیچیده‌تر ایجاد آمیلوئید و اختلال عملکرد سلول و بافت می‌تواند اهداف جدیدی را برای درمان فراهم آورد.

سندرم‌های بالینی آمیلوئیدوزها با تغییرات نسبتاً غیراختصاصی در آزمون‌های آزمایشگاهی روزمره همراهند. شمارش‌های خون معمولاً طبیعی هستند، اگرچه ESR غالباً افزایش می‌یابد. بیمارانِ با درگیری کلیوی گلومرولی معمولاً پروتئینوری خواهند داشت (معمولاً در طیف نفروتیک) و موجب هیپوآلبومینمی می‌شود که می‌تواند شدید باشد. بیماران با آلبومین سرم زیر ۲g/dL به صورت کلی ادم پا یا آنازارک دارند. کاردیومیوپاتی آمیلوئید با هیپرتروفی بطنی مرکزی و اختلال عملکرد دیاستولی مرتبط با افزایش پپتید ناتریورتیک مغزی (brain) یا پپتید ناتریورتیک

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

N-terminal pro-brain و همچنین تروپونین، مشخص می‌گردد. اینها می‌توانند در مرحله‌بندی بیماری و پایش فعالیت بیماری سودمند باشند و به عنوان عوامل پیش‌آگهی‌دهنده در بیماران آمیلوئید AL مطرح شده‌اند؛ اخیراً کشف شده که بیومارکرهای تغییرشکل (remodeling) قلبی (شامل متالوپروتئین‌های ماتریکس و مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئین‌ها) در سرم بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی آمیلوئید تغییر می‌کند. ویژگی الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی کاردیومیوپاتی آمیلوئید در زیر شرح داده شده است. بیماران با درگیری کبدی حتی پیشرفته، عموماً دچار کلستاز همراه با افزایش آلکالین فسفاتاز می‌شوند ولی تغییرات اندکی در سطوح آمینو ترانسفرازها رخ می‌دهد و عملکرد سنتزی حفظ می‌گردد. در آمیلوئیدوز AL انفیلتراسیون فیبریل‌ها در ارگان‌های اندوکرین صورت می‌گیرد و هیپوتیروئیدی، کم‌کاری آدرنال یا حتی کم‌کاری هیپوفیز می‌تواند رخ دهد. اگرچه هیچ یک از این یافته‌ها برای آمیلوئیدوز اختصاصی نیست ولی وجود اختلالات چندارگانی شک تشخیصی ایجاد می‌کند.

آمیلوئیدوز AL

سبب‌شناسی و میزان بروز

آمیلوئیدوز AL در بیشتر موارد ناشی از تزاید دودمانی[1] سلول‌های پلاسمایی در مغز استخوان است که یک LC ایمونوگلوبولین تک‌دودمانی ترشح می‌کنند که به صورت فیبریل‌های آمیلوئید در بافت‌ها رسوب می‌کنند. این امر می‌تواند کاملاً پیش‌بینی‌ناپذیر باشد که آیا سلول‌های پلاسمایی دودمانی یک LC تولید می‌کنند که بَدپیچ‌خوردگی پیدا می‌کند و آمیلوئیدوز AL پدید می‌آورد، یا این که به نحو درست و مناسب پیچ‌خوردگی می‌یابد و امکان آن را برای سلول‌ها فراهم می‌کند که با گذشت زمان به شدت و سرسختانه تزاید پیدا کنند و به میلوم مولتیپل تبدیل شوند (فصل ۱۳۶) که این فرایند ممکن است به دلایل توالی اولیه یا سایر عوامل ژنتیک یا اپی‌ژنتیک باشد. آمیلوئیدوز AL می‌تواند همراه با میلوم مولتیپل و سایر بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو [سلول B]، شامل لنفوم غیرهوچکین (فصل ۱۳۴) و ماکروگلوبولینمی والدنشتروم (فصل ۱۳۶)، رخ دهد. آمیلوئیدوز AL شایع‌ترین نوع آمیلوئیدوز سیستمیک در آمریکای شمالی است. میزان بروز آن ۴/۵ در ۱۰۰,۰۰۰ برآورد شده است؛ اما [در این زمینه] هنوز قطعیت کافی وجود ندارد، و میزان واقعی بروز می‌تواند بسیار بالاتر باشد.

آمیلوئیدوز AL، همانند سایر بیماری‌های سلول پلاسمایی، معمولاً پس از ۴۰ سالگی رخ می‌دهد و در صورت عدم درمان غالباً به سرعت پیش‌رونده و کشنده است.

آسیب‌شناسی و تظاهرات بالینی

رسوبات آمیلوئید در آمیلوئیدوز AL معمولاً گسترده (در همه جا منتشر) هستند و می‌توانند در بافت بینابینی هر اندامی، در خارج از دستگاه عصبی مرکزی وجود داشته باشند. رسوبات فیبریل آمیلوئید از LC ایمونوگلوبولین‌های تک‌دودمانی سالم ۲۳ کیلودالتونی یا قطعات کوچکتر تشکیل یافته‌اند. مولکول‌های کمکی هم رسوب با فیبریل‌های LC (همانند سایر فیبریل‌های آمیلوئید) شامل جزء P آمیلوئید سرم، سایر پروتئین‌ها، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و توپ‌های فلزی است. اگرچه کلیهٔ زیرگونه‌های LC کاپا و لاندا در فیبریل‌های آمیلوئید AL شناسایی شده‌اند، اما زیرگونه‌های لاندا غلبه دارند. به نظر می‌رسد که زیرگونهٔ ۶ لاندا دارای ویژگی‌های ساختمانی منحصر به فردی باشد که آن را مستعد تشکیل فیبریل (اغلب در کلیه) می‌کنند.

آمیلوئیدوز AL معمولاً یک بیماریِ به سرعت پیش‌رونده است که به صورت مجموعهٔ pleiotropic از سندرم‌های بالینی بروز می‌کند که شناسایی آنها کلید آغاز بررسی کامل (workup) مناسب است. نشانه‌های غیراختصاصی خستگی و کاهش وزن شایعند؛ با این حال، تا زمان پیدایش نشانه‌های قابل انتساب به یک اندام خاص، بیماری به ندرت تشخیص داده می‌شود. کلیه شایع‌ترین اندامی است که مبتلا می‌شود (در ۸۰-۷۰٪ بیماران). آمیلوئیدوز کلیوی معمولاً به صورت پروتئینوری بروز می‌کند، که غالباً در محدودهٔ نفروتیک قرار دارد و با هیپوآلبومینمی، هیپرکلسترولمی ثانویه و هیپرتری‌گلیسریدمی، و اِدِم یا آنازارک[2] همراه است. در برخی از بیماران، رسوب آمیلوئید در توبول‌ها به جای گلومرول‌ها می‌تواند ازوتمی بدون پروتئینوری شدید ایجاد کند. قلب دومین اندام شایع مبتلا است (در ۶۰-۵۰٪ بیماران)، و در رأس علل مرگ و میر قرار دارد. در مراحل اولیهٔ بیماری، الکتروکاردیوگرام ممکن است نشانگر ولتاژ پایین در لیدهای اندام‌ها همراه با یک الگوی سکتهٔ کاذب باشد. در نهایت، اکوکاردیوگرام ممکن است نشانگر ضخیم‌شدگی هم‌مرکز بطن‌ها و سوءکارکرد دیاستولی

1- clonal

۲- anasarca: اِدِم حجیم فراگیر

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

شکل ۲-۱۳۷. علائم بالینی آمیلوئیدوز AL. (A) بزرگی زبان. (B) اکیموزهای دور کاسه چشم. (C) دیستروفی ناخن.

همراه با یک الگوی Strain غیرطبیعی با یک نمای "Sparkly" دیده شود، ولی با ابزارهای اکوکاردیوگرافی جدید که از قدرت تمایز بالایی برخوردارند، نمای "sparkly" معمولاً دیده نمی‌شود. MRI قلب می‌تواند افزایش ضخامت دیواره و نیز یک enhancement زیر آندوکاردی شاخص را با استفاده از تزریق گادولینیوم نشان دهد. نشانه‌های دستگاه عصبی عبارتند از یک نوروپاتی حسی محیطی و/یا سوء کارکرد خودمختار[1] همراه با اختلالات تحرک جهاز گوارشی (سیری زودرس، اسهال، یبوست)، ناتوانی جنسی، و هیپوتانسیون وضعیتی، و یا مثانه عصبی. بزرگی زبان (ماکروگلوسی[2])، شناسه (وجه مشخصهٔ[3]) آمیلوئیدوز AL است اما فقط در کمتر از ۱۰٪ بیماران دیده می‌شود. درگیری کبد موجب کلستاز و هپاتومگالی (بزرگی کبد) می‌شود. طحال غالباً مبتلا است، و ممکن است هیپواسپلنیسم[4] کارکردی در غیاب اسپلنومگالی شدید وجود داشته باشد. بسیاری از بیماران اظهار می‌کنند که «به سادگی دچار کبودی (خون‌مردگی) می‌شوند»؛ علت این امر وجود رسوبات آمیلوئید در مویرگ‌ها یا کمبود فاکتور انعقادی X است که می‌تواند به فیبریل‌های آمیلوئید اتصال یابد. اکیموزهای پوستی، به ویژه پیرامون چشم‌ها، پدیدار می‌شوند و علامت «چشم راکون» را ایجاد می‌کنند (شکل ۲B-۱۳۷)، که در عین غیرمعمول بودن، برای بیماری مشخصه است. سایر یافته‌ها عبارتند از دیستروفی ناخن (شکل ۲C-۱۳۷)، ریزش مو[5]، و آرتروپاتی آمیلوئیدی همراه با ضخیم‌شدگی غشاهای سینوویال در مچ دست و شانه. وجود یک بیماری چنددستگاهی یا خستگی عمومی همراه با هر یک از این سندرم‌های بالینی بررسی کامل از نظر آمیلوئیدوز را ایجاب می‌کند.

تشخیص وجود روند لنفوپرولیفراتیو زمینه‌ای دودمان پلاسما سل یا سلول B و LC دودمانی کلید تشخیص آمیلوئیدوز AL است. در صورت شک به آمیلوئیدوز AL، روش‌های الکتروفورز پروتئین‌های سرم (SPEP) و الکتروفورز پروتئین‌های ادرار (UPEP) آزمون‌های غربالگری[6] مفیدی نیستند، زیرا LC دودمانی یا ایمونوگلوبولین کامل، برخلاف میلوم مولتیپل، غالباً از میزانی برخوردار نیست که جهت ایجاد یک «قلهٔ M» تک‌دودمانی در در سرم یا پروتئینوری LC (بنس‌جونز) در ادرار کفایت کند. با این حال، بیش از ۹۰٪ بیماران دارای یک LC تک‌دودمانی یا ایمونوگلوبولین کامل در سرم یا ادرار هستند که به کمک الکتروفورز سرم یا ادرار به روش ایمونوفیکساسیون (به ترتیب SIFE یا UIFE) (شکل ۳A-۱۳۷) قابل ردیابی است. توجه به نسبت و نیز میزان مطلق LCهای آزاد اهمیت اساسی دارد، زیرا در نارسایی کلیوی میزان پاکسازی LC[7] کاهش می‌یابد، و هر دو نوع LC افزایش می‌یابند. افزون بر این، افزایش درصد سلول‌های پلاسمایی در مغز استخوان (نوعاً ۳۰-۵٪ سلول‌های هسته‌دار) نزد تقریباً ۹۰٪ بیماران یافت می‌شود. نوع دودمانی کاپا یا لاندا را می‌توان با استفاده از سیتومتری جریان[8]، رنگ‌آمیزی از طریق شیمی‌بافتی ایمونولوژیک (ایمونوهیستوشیمیایی)، یا با استفاده از روش دورگه‌سازی

۱ـ منظور دستگاه عصبی خودمختار است ـ مترجم.

2- macroglossia

3- pathognomonic

۴ـ کم‌کاری طحال

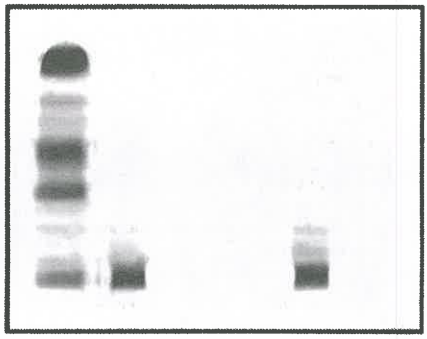
5- alopecia

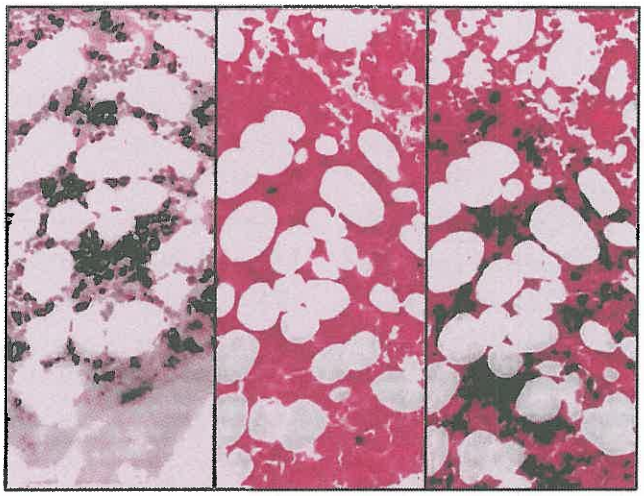
۶ـ screening: بیماریابی

7- clearance

8- flow cytometry

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh





شکل ۳-۱۳۷. ویژگی‌های آزمایشگاهی آمیلوئیدوز AL. (A) الکتروفورز سرم به روش ایمونوفیکساسیون نشانگر یک پروتئین تک‌دودمانی IgGκ در این نمونه است؛ الکتروفورز پروتئین‌های سرم غالباً طبیعی است. (B) برش‌های بیوپسی مغز استخوان در یک بیمار دیگر، که با آنتی‌بادی ضدّ CD138 (سندکان، که بر روی سلول‌های پلاسمایی به شدت ظهور می‌یابد) از طریق ایمونوهیستوشیمی رنگ‌آمیزی شده‌اند (پانل سمت چپ). پانل‌های میانی و سمت راست از طریق روش دورگه‌سازی درجا با استفاده از پروب‌های نشاندارشده توسط فلوئورسین (Ventana Medical Systems) که به ترتیب به mRNAی κ و λ در سلول‌های پلاسمایی اتصال می‌یابند، رنگ‌آمیزی شده‌اند.

درجا[1] برای mRNAی LC مشخص کرد (شکل ۳B-۱۳۷). پروتئین تک‌دودمانی سرم به خودی خود برای آمیلوئیدوز جنبهٔ تشخیصی ندارد، زیرا گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص در بیماران مسن شایع است (فصل ۱۳۶). با این حال، هنگامی که گاموپاتی تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص در بیماری وجود داشته باشد که نزد او آمیلوئیدوز توسط بیوپسی اثبات شده باشد، نوع AL باید به شدت مورد ظن باشد. هم‌چنین، بیمارانی که به دلیل افزایش خفیف میزان سلول‌های پلاسمایی مغز استخوان تصور می‌شود که "میلوم smoldering" داشته باشند، در صورت وجود علایم و نشانه‌های بیماری کلیوی، قلبی و عصبی باید از نظر آمیلوئیدوز AL تحت غربالگری قرار گیرند. تعیین دقیق نوع بیماری برای درمان مناسب اهمیت اساسی دارد. رنگ‌آمیزی رسوبات آمیلوئید در روش شیمی بافتی ایمونولوژیک چنانچه آنها به یک آنتی‌بادی زنجیره سبک (LC) بیش از دیگری اتصال یابند، مفید است؛ برخی از رسوبات AL به بسیاری از

1- in situ hybridization

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

آنتی‌سرم‌ها به صورت غیراختصاصی اتصال می‌یابند. بررسی با ایمونوالکترومیکروسکوپ قابل‌اعتمادتر است، و میکروسکانسینگ (microsequencing) مقادیر اندک پروتئینِ به‌دست‌آمده از رسوبات فیبریل براساس اسپکترومتری جِرمی نیز می‌تواند انجام شود. در موارد دوپهلو و مشکوک، سایر آشکال آمیلوئیدوز از طریق آزمون‌های ژنتیکی مناسب و سایر آزمون‌ها باید کاملاً رد شوند.

درمان آمیلوئیدوز AL

درگیری گستردهٔ چندین دستگاه بدن مشخصهٔ آمیلوئیدوز AL است، و بدون درمان میانگین طول عمر معمولاً فقط حدود ۲-۱ سال از زمان تشخیص است. درمان‌های جاری سلول‌های پلاسمایی دودمانی مغز استخوان را هدف قرار می‌دهند و برای نیل به این مقصود از رویکردهایی استفاده می‌کنند که برای میلوم مولتیپل به کار می‌روند. درمان با پردنیزون و ملفالان خوراکی به صورت دوره‌ای می‌تواند بار (تودهٔ) سلول‌های پلاسمایی را کاهش دهد، اما در فقط درصد اندکی از بیماران پسرفت کامل هماتولوژیک ایجاد می‌کند، و پاسخ‌دهی اندام‌ها [به درمان] و میزان افزایش طول عمر اندک است، و این درمان دیگر کاربرد گسترده‌ای ندارد. استفاده از دگزامتازون به جای پردنیزون نرخ پاسخ‌دهی [به درمان] و طول دورهٔ پسرفت را افزایش می‌دهد، اگرچه دگزامتازون در بیمارانِ مبتلا به بیماری قلبی یا اِدِم شدید همواره به خوبی تحمل نمی‌شود. ملفالان درون وریدی با دوز بالا و سپس پیوند سلول بنیادی اتولوگ (HDM/SCT) موجب پاسخ کامل هماتولوژیک در تقریباً ۴۰٪ بیمارانِ درمان‌شده می‌شود، که شاخص آن از میان رفتن کامل (CR) سلول‌های پلاسمایی دودمانی در مغز استخوان و ناپدید شدن LC تک‌دودمانی در SIFE/UIFE و روش‌های سنجش LCهای آزاد است. پاسخ‌های هماتولوژیک را می‌توان طی ۱۲-۶ ماه بعد از طریق بهبود در کارکرد اندام و کیفیت زندگی پی‌گیری کرد. به نظر می‌رسد پاسخ‌های هماتولوژیک پس از HDM/SCT طولانی‌تر از CRها در میلوم مولتیپل باشند، و در برخی از بیماران پسرفت‌ها بدون درمان اضافی بیش از ۱۵ سال ادامه می‌یابند. متأسفانه، فقط حدود نیمی از مبتلایان به آمیلوئیدوز AL واجد شرایط برای چنین درمان تهاجمی و شدیدی هستند، و حتّی در مراکز درمانی تخصصی، میزان مرگ‌ومیر در حوالی زمان پیوند بالاتر از میزان آن در سایر بیماری‌های خونی است (به دلیل مختل شدن کارکرد اندام‌ها). کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی، وضعیت نامطلوب و ضعیف تغذیه‌ای، مختل‌شدن وضعیت عملکردی بیمار، و درگیری اندام‌های متعدد در بیماری، در افزایش میزان ازکارافتادگی[1] و مرگ‌ومیر نقش دارند. تمایل به خونریزی بر اثر جذب (اتصال) فاکتور انعقادی X به فیبریل‌های آمیلوئید نیز در مرگ‌ومیر بالا حین درمان سرکوبگر مغز استخوان نقش دارد؛ هرچند، این سندرم نزد تنها در ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد. کارآزمایی چندمرکزی تصادفی شده که جهت مقایسهٔ ملفالان خوراکی و دگزامتازون با HDM/SCT در چندین مرکز به انجام رسیده است، تاکنون نتوانسته است مزیتی نسبت به درمانِ با دوز بالا نشان دهد، اگرچه میزان مرگ و میر ناشی از پیوند در این مطالعه بسیار بالا بود. مشخص شده است که انتخاب دقیق بیماران و مدیریت حین پیوند هوشمندانه برای کاهش مرگ‌ومیر مرتبط با پیوند ضروری است.

در بیمارانِ مبتلا به اختلال کارکرد قلب یا آریتمی‌های ناشی از درگیری آمیلوئیدی میوکارد، میانگین طول عمر بدون درمان فقط حدود ۶ ماه است. در این بیماران، پیوند قلب می‌تواند انجام شود، و به دنبال آن HDM/SCT صورت می‌گیرد تا جلوی ایجاد دودمانی مهلک و رسوب آمیلوئید در قلب پیوندی یا سایر اندام‌ها گرفته شود.

اخیراً، داروهای ضد پلاسما سل جدیدی برای درمان بیماری‌های سلول پلاسمایی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. تالیدامید، لِنالیدومید[2] و پومالیدومید (که داروهای تعدیل‌گر ایمنی هستند) مؤثرند؛ دوز این دارو ممکن است نسبت به آن میزانی که در میلوما استفاده می‌شود، تعدیل گردد. bortezomib (یک مهارگر پروتئوزوم) نیز در مطالعاتی که در یک یا چندین مرکز به انجام رسیده‌اند، مؤثر بوده است. مولکول‌های کوچک ضد فیبریل و آنتی‌بادی‌های منوکلونال مناسب برای انسان نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مطالعات بالینی نقش اساسی در بهبود درمان در این بیماری نادر دارند.

مراقبت حمایتی برای بیمارانِ مبتلا به هر نوع آمیلوئیدوز اهمیت دارد. در سندرم نفروتیک، دیورتیک‌ها و جوراب‌های حمایتی (پشتیبان) می‌توانند ادم را برطرف

۱- morbidity: ابتلا [به بیماری و عوارض آن]

2- lenalidomide

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

کنند؛ مهارگرهای آنزیم تبدیل‌کنندهٔ آنژیوتانسین باید با احتیاط مصرف شوند و به نظر نمی‌رسد که سرعت پیشروی بیماری کلیوی را کاهش دهند. دیورز مؤثر را می‌توان با تزریق آلبومین جهت افزایش فشار آنکوتیک داخل عروقی، تسهیل نمود. نارسایی احتقانی قلب ناشی از کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی نیز با دیورتیک‌ها بهتر از سایر روش‌ها درمان می‌شود؛ توجه به این نکته اهمیت دارد که دیژیتال، مسددهای کانال کلسیم، و مسددهای بتا[1] منع مصرف نسبی دارند، زیرا می‌توانند با فیبریل‌های آمیلوئید برهم‌کنش نشان دهند و بلوک (وقفه) قلبی ایجاد و نارسایی قلبی را تشدید کنند. آمیودارون برای آریتمی‌های دهلیزی و بطنی مورد استفاده قرار گرفته است. دِفیبریلاتورهای خودکار قابل کاشت، به دلیل ضخیم‌شدگی میوکارد، کارآیی کمتری دارند، اما در برخی از بیماران مفید هستند. وابُرش دهلیزی[2] رویکرد مؤثری برای فیبریلاسیون دهلیزی است. برای ناهنجاری‌های هدایتی، نصب ضربان‌ساز بطنی[3] ممکن است الزام داشته باشد. اختلال کارکرد انقباضی دهلیز در کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی شایع، و یکی از موارد لزوم درمان ضدّ انعقادی حتّی در غیاب فیبریلاسیون دهلیزی است. نوروپاتی خودمختار را می‌توان با آگونیست‌های α مانند میدودرین (midodrine) درمان کرد تا فشار خون تقویت شود؛ سوء کارکرد جهاز گوارشی ممکن است به داروهای محرک[4] یا حجم‌افزا[5] پاسخ دهد. تقویت غذایی (از راه خوراکی یا تزریقی) نیز اهمیت دارد.

در AL متمرکز (لوکالیزه)، رسوبات آمیلوئید می‌توانند توسط سلول‌های پلاسمایی دودمانی که در مناطق موضعی در راههای هوایی، مثانه، پوست، یا گره‌های لنفی ارتشاح می‌یابند، ایجاد شوند (جدول ۱-۱۳۷). این رسوبات ممکن است به مداخله جراحی یا پرتودرمانی دوز کم (به‌طور ویژه فقط ۲۰ Gy) پاسخ دهند؛ درمان سیستمیک عموماً مناسب نیست. بیماران باید به یک مرکز که با درمان این تظاهراتِ نادرِ آمیلوئیدوز آشنایی داشته باشد، ارجاع شوند.

آمیلوئیدوز AA

سبب‌شناسی و میزان بروز آمیلوئیدوز AA می‌تواند همراه با تقریباً هر وضعیت التهابی مزمن [مثلاً، آرتریت روماتوئید، بیماری التهابی روده، تب مدیترانه‌ای خانوادگی (فصل ۳۹۲)، یا سایر سندرم‌های تب دوره‌ای] یا عفونت‌های مزمن مانند سل یا آندوکاردیت باکتریایی تحت‌حاد روی دهد. در ایالات متحده و اروپا، آمیلوئیدوز AA شیوع کمتری یافته است و در کمتر از ۲٪ مبتلایان به این بیماری‌ها رخ می‌دهد، که دلیل آن احتمالاً پیشرفت درمان‌های ضدّ التهابی و ضدّ میکروبی است. این بیماری هم‌چنین همراه با بیماری کاستلمن[6] دیده شده است، و بیمارانِ مبتلا به آمیلوئیدوز AA باید جهت جستجوی این تومورها تحت CT ـ اسکن و نیز بررسی‌های سرولوژیک و میکروبیولوژیک قرار گیرند. آمیلوئیدوز AA هم‌چنین می‌تواند بدون هرگونه بیماری زمینه‌ای قابل تشخیصی دیده شود. AA تنها نوع آمیلوئیدوز سیستمیک است که در کودکان ایجاد می‌شود.

آسیب‌شناسی و تظاهرات بالینی درگیری ارگان در آمیلوئیدوز AA معمولاً ابتدا در کلیه‌ها به وجود می‌آید. با پیشرفت بیماری هپاتومگالی، اسپلنومگالی، و نوروپاتی اتونوم می‌توانند روی دهند؛ کاردیومیوپاتی به ندرت رخ می‌دهد. نشانه‌ها و علائم AA قابل تمایز مورد اطمینان، از AL نیست. فیبریل‌های آمیلوئید AA معمولاً از یک بخش N-ترمینالِ ۷۶ آمینواسیدیِ ۸کیلودالتونی از یک پروتئین پیش‌ساز ۱۲کیلودالتونی ـ آمیلوئید سرمی A (SAA) ـ تشکیل یافته‌اند. SAA یک آپوپروتئین مرحلهٔ حاد[7] است که در کبد ساخته و توسط لیپوپروتئینِ با چگالی بالا (HDL۳) در پلاسما حمل می‌شود. معمولاً پیش از تشکیل فیبریل یک بیماری التهابی زمینه‌ای برای سالیان متمادی وجود دارد که موجب افزایش SAA برای مدتی طولانی می‌شود، اگرچه عفونت‌ها می‌توانند با سرعت بیشتری رسوبات AA را پدید آورند.

درمان آمیلوئیدوز AA

درمان اولیه در آمیلوئیدوز AA عبارت از درمان بیماری التهابی یا عفونی زمینه‌ای است. درمانی که التهاب یا عفونت را سرکوب یا ریشه‌کن می‌کند، غلظت پروتئین SAA را نیز کاهش می‌دهد. برای تب مدیترانه‌ای

1- beta-blockers 2- atrial ablation

3- ventricular pacing

۴- منظور داروهای به راه اندازندهٔ روده (ملین) است – مترجم.

۵- bulk agents: موادی که حجم محتویات روده را افزایش می‌دهند و بدین ترتیب موجب تحریک حرکات دودی می‌شوند – مترجم.

6- Castleman's dis. 7- acute-phase

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

خانوادگی، کلشی‌سین با دوز ۱/۸mg-۱/۲ در روز درمان مناسب است. کلشی‌سین برای آمیلوئیدوز AA به علل دیگر یا برای آمیلوئیدوزهای دیگر سودمند نبوده است. آنتاگونیست‌های TNF و IL-1 نیز می‌توانند در سندرم‌های مرتبط با افزایش سیتوکین مؤثر باشند. برای این بیماری، یک داروی مختص فیبریل نیز وجود دارد. eprodisate برای ممانعت از برهم‌کنش پروتئین آمیلوئید AA با گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در بافت‌ها و پیش‌گیری از یا متوقف کردن روند تشکیل فیبریل طراحی شده است. این دارو به خوبی تحمل می‌شود و سرعت پیشروی بیماری کلیوی AA را کاهش می‌دهد. کارآزمایی بالینی تصادفی شده فاز III در حال انجام بر روی eprodisate است و دارو در حال حاضر در دسترس نیست.

آمیلوئیدوز AF

آمیلوئیدوزهای خانوادگی بیماری‌های اتوزومی غالب هستند که در آنها یک پروتئین پلاسمایی تغییریافته (واریان[1]) رسوبات آمیلوئیدی را تشکیل می‌دهد؛ آنها در دوران میانسالی آغاز می‌شوند. این بیماری‌ها نادرند، و میزان بروزشان در ایالات متحده کمتر از ۱ در ۱۰۰,۰۰۰ برآورد می‌شود، اگرچه مناطق منفردی در پرتغال، سوئد و ژاپن وجود دارند که در آنها تأثیرات founder موجب میزان بسیار بالاتری از بروز بیماری شده‌اند. شایعترین شکل AF در نامگذاری به روز ATTRm است که، ناشی از جهش پروتئین پلاسمایی وافر ترانس‌تی‌رتین (TTR، هم‌چنین تحت عنوان پره‌آلبومین[2]) است. بیش از ۱۰۰ جهش TTR شناخته شده‌اند، و بیشتر آنها با آمیلوئیدوز ATTR همراهند. در یک گونهٔ آن (V122I)، فراوانی افراد حامل[3] می‌تواند ۴٪ در نژاد آمریکایی آفریقایی‌تبار باشد؛ این گونه با آمیلوئیدوز قلبیِ با شروع دیررس همراه است. میزان واقعی بروز و نفوذ penetrance بیماری در سیاه‌پوستان آمریکایی موضوع پژوهش‌های مستمر است، اما عاقلانه خواهد بود که آن را در تشخیص افتراقی بیمارانِ از سیاه‌پوستان آمریکایی که با هیپرتروفی قلبی هم‌مرکز و شواهد سوء کارکرد دیاستولی رجوع می‌کنند (به ویژه در غیاب سابقهٔ فشارخون بالا)، در نظر داشته باشیم. سایر آمیلوئیدوزهای خانوادگی، ناشی از آپولیپوپروتئین‌های AI یا AII واریان (تغییریافته)، ژلسولین (gelsolin)، فیبرینوژن Aα، یا لیزوزیم، در سراسر جهان در فقط چند خانواده گزارش شده‌اند. پروتئین‌های سرمی آمیلوئیدوزای جدیدی همچنان به طور مرتب تشخیص داده می‌شوند، (شامل فاکتور کموتاکتیک لکوسیت LECT2، که اخیراً شناخته شده است و عاملی برای آمیلوئیدوز کلیوی در جمعیت اسپانیایی و پاکستانی می‌باشد. تا حال، هیچ جهش در توالی رمزدهنده ژن LECT2 شناخته نشده است، لذا مسئله وراثت ALECT2 نامشخص است).

رسوبات TTR از فیبریل‌های بدون تغییری تشکیل شده که در اثر افزایش سن ایجاد می‌شود و ATTRwt با تعدد بیشتری در مردان سفیدپوست بالای ۶۵ سال مبتلا به کاردیومیوپاتی آمیلوئید تشخیص داده می‌شود. ATTRwt که در گذشته آمیلوئیدوز سیستمیک سالخوردگی (senile systemic amyloidosis) نامیده می‌شد، در اتوپسی قلب ۲۵٪ بیماران بالای ۸۰ سال یافت شده است. اینکه چرا یک نوع وحشی پروتئین آمیلوئیدوژنیک شده و چرا بیماران حامل ژن‌های TTR جهش یافته بیماری را تا سنین بزرگسالی بروز نمی‌دهد به صورت یک راز باقی مانده است.

تظاهرات بالینی و تشخیص

آمیلوئیدوز AF به صور متفاوتی بروز می‌کند، اما در خویشاوندان مبتلا که پروتئینِ جهش‌یافتهٔ یکسانی دارند معمولاً به صورتی ثابت و یکسان تظاهر می‌یابد. وجود سابقهٔ خانوادگی احتمال AF را بیشتر می‌کند، ولی بیماری در بسیاری از بیماران به صورت تک‌گیر[4] با جهش‌های جدید بروز می‌کند. ATTR معمولاً به صورت یک سندرم پلی‌نوروپاتی آمیلوئیدوزی خانوادگی یا کاردیومیوپاتی آمیلوئیدوزی خانوادگی ظاهر می‌شود. نوروپاتی محیطی به صورت یک نوروپاتی حسی و حرکتی اندام تحتانی آغاز می‌شود و به سوی اندام فوقانی پیشروی می‌کند. نوروپاتی اتونوم به صورت نشانه‌های گوارشیِ اسهال همراه با کاهش وزن و هیپوتانسیون وضعیتی بروز می‌کند. بیمارانِ واجد TTR V30M (شایعترین جهش) اکوکاردیوگرام طبیعی دارند، اما ممکن است دارای نقائص هدایتی و نیازمند ضربان‌ساز[5] باشند. بیمارانِ واجد TTR T60A و جهش‌های مختلف دیگر ضخیم‌شدگی میوکارد

۱ـ variant: مغایر، متغیر، جور دیگر

۲ـ prealbumin: پیش‌آلبومین

3- carrier

4- sporadic

5- pacemaker

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

(شبیه آنچه در آمیلوئیدوز AL یافت می‌شود) دارند، اگرچه نارسایی قلبی شیوع کمتری دارد و بقای طولانی‌مدت معمولاً بهتر است. کدورت‌های زجاجیه ناشی از رسوبات آمیلوئید وجه مشخصه (شناسهٔ) آمیلوئیدوز ATTR هستند.

سندرم‌های تیپیکِ همراه با سایر آشکال AF شامل آمیلوئیدوز کلیوی همراه با لیزوزیم، آپولیپوپروتئین‌ها یا فیبرینوژن جهش‌یافته، یا آمیلوئیدوز کبدی همراه با آپولیپوپروتئین AI، و آمیلوئیدوز اعصاب جمجمه‌ای و قرنیه همراه با ژلسولین بوده‌اند. بیمارانِ مبتلا به آمیلوئیدوز AF می‌توانند با سندرم‌هایی بالینی مشابه از آنِ بیمارانِ مبتلا به AL رجوع کنند. به ندرت حاملین AF می‌توانند به AL مبتلا شوند، یا برعکس، در بیمارانِ مبتلا به AF می‌تواند یک گاماپاتی منوکلونال بدون AL پدید آید. بنابراین، غربالگری از نظر وجود هم‌اختلالات سلول پلاسمایی و هم جهش‌ها در برخی از بیمارانِ مبتلا به آمیلوئیدوز اهمیت دارد. پروتئین‌های TTR تغییریافته (واریان) را معمولاً می‌توان از طریق تمرکز ایزوالکتریک[1] ردیابی کرد، اما تعیین سکانس (توالی) DNA استاندارد طلایی برای تشخیص ATTR و سایر جهش‌های AF است.

درمان آمیلوئیدوز ATTR

بدون درمان، طول عمر پس از شروع بیماری ATTR ۱۵-۵ سال است. پیوند ارتوتوپیک[2] کبد منشأ اصلی تولید TTR تغییریافته را از میان برمی‌دارد و یک منشأ TTR طبیعی را جایگزین آن می‌کند. در حالی که پیوند کبد می‌تواند پیشروی بیماری را متوقف کند و موجب بهبود بقا شود ولی موجب برگشت نوروپاتی حسی ـ حرکتی نمی‌شود. پیوند کبد در بیماران جوان با نوروپاتی محیطی زودرس بسیار موفق بوده است در حالی که بیماران سنین بالاتر با کاردیومیوپاتی آمیلوئیدی فامیلی یا پلی‌نوروپاتی پیشرفته معمولاً پیشرفت بیماری اندام انتهایی را علی‌رغم پیوند کبد موفق تجربه می‌کنند. بیماری در حال پیشرفت را به تجمیع TTR نوع وحشی در رسوبات فیبریلار که با جهش آغاز شده منسوب می‌دانند.

مرحله کاهنده میزان آمیلوئیدوز ATTR عبارت است از تجزیه تترامر TTR به صورت منومر که با اختلال پیچیدگی و تجمع دنبال می‌شود. تترامرهای TTR با اتصال به تیروکسین یا با مولکول‌های کوچکی مانند داروی ضد التهاب غیراستروئیدی diflunisal یا مولکول‌های کوچک درمانی با طراحی معقول به نام تافامیدیس (tafamidis) می‌توانند تثبیت شوند. یک‌کارآزمایی تصادفی کنترل شده با پلاسبو در مورد diflunisal نشانگر کاهش پیشرفت پلی‌نوروپاتی و بهبود کیفیت زندگی در بیمارانی با طیف وسیعی از جهش‌های ATTR است که diflunisal "سازگار (repurposed)" دریافت کرده‌اند. ارزیابی تافامیدیس به شیوه مشابهی در بیماران دارای جهش V30M ATTR، به اهداف اولیه‌اش نرسید ولی این دارو از آنجایی که بیشتر اهداف ثانویه را برآورده می‌نمود، مورد تأیید آژانس پزشکی اروپا قرار گرفت. این داروها در حال حاضر تحت بررسی در مورد اثرات آنها بر کاردیومیوپاتی و در ATTRwt است. اطلاعات موجود in vitro و مشاهدات غیرمترقبه در بیماران نشان می‌دهد که بیماری ATTRm توسط "trans-suppression" می‌تواند اصلاح شود، شرایطی که در آن یک واریان T119M TTR، تترامرهای حاوی زیرواحدهای آمیلوئیدژنیک را تثبیت می‌کند. قابل توجه آنکه در یک مطالعه با حجم نمونه بالا در دانمارک، ۰/۵٪ شرکت‌کنندگان برای آلل T119M هتروزیگوت بودند و این گروه کوچک سطوح بالاتری از TTR در خون، حوادث عروق مغزی کاهش یافته و بهبود بقای ۵ تا ۱۰ ساله را در مقایسه با شرکت‌کنندگان فاقد این آلل، داشتند. کاردیومیوپاتی غالباً بهبود نمی‌یابد، و در برخی از بیماران می‌تواند پس از پیوند کبد بدتر شود، که علت آن شاید رسوب TTR نوع وحشی باشد (مانند آنچه در SSA دیده می‌شود). ترکیباتی شناسایی شده‌اند که TTR را در یک ترکیب (تشکیلات) تترامری غیربیماریزا در لولهٔ آزمایش تثبیت و پایدار می‌کنند و در چندین مرکز تحت بررسی بالینی قرار دارند.

آمیلوئیدوز $A\beta_2M$

آمیلوئیدوز $A\beta_2M$ از میکروگلوبولین β_2 (زنجیرهٔ غیرواریان کلاس I آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی) تشکیل شده است، و موجب تظاهرات مفصلی در بیمارانی می‌شود که تحت دیالیز خونی درازمدت قرار دارند. میکروگلوبولین β_2 توسط کلیه‌ها دفع می‌شود، و میزان آن در ESRD بالا می‌رود. وزن مولکولی

1- isoelectric focusing

۲- orthotopic: راست‌جای، آنچه در جای طبیعی خود رخ دهد

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

آن ۱۱/۸ کیلودالتون است، یعنی بالاتر از وزن مولکولی آستانهٔ[1] برخی از غشاهای[2] دیالیزی. به نظر می‌رسد که با تکنیک‌های جدیدتر دیالیز با جریان بالا، میزان بروز این بیماری در حال کاهش باشد. آمیلوئیدوز $A\beta_2M$ معمولاً با سندرم تونل کارپال، افوزیون‌های پابرجای مفصلی، اسپوندیلوآرتروپاتی، و ضایعات کیستیک استخوان بروز می‌کند. سندرم تونل کارپال غالباً نخستین نشانهٔ بیماری است. در گذشته، افوزیون‌های پابرجای مفصلی همراه با ناراحتی خفیف نزدِ تا ۵۰٪ بیمارانی که به مدت بیش از ۱۲ سال تحت دیالیز قرار داشتند، دیده شده بودند. درگیری دوطرفه است، و در بیشتر موارد مفاصل بزرگ (شانه، زانو، مچ دست، و هیپ) مبتلا می‌شوند. مایع سینوویال ماهیت غیرالتهابی دارد، و اگر رسوب آن با قرمز کونگو رنگ‌آمیزی شود آمیلوئید β_2M را می‌توان یافت. گاه رسوبات احشایی آمیلوئید β_2M در جهاز گوارشی، قلب، تاندون‌ها، و بافت‌های زیرپوستی کفل‌ها پدید می‌آیند (اگرچه این حالت شیوع کمتری دارد). درمانی اختصاصی برای آمیلوئیدوز $A\beta_2M$ وجود ندارد، اما توقف دیالیز پس از [پیوند] آلوگرافت کلیه ممکن است موجب بهبود نشانه‌های بیماری شود.

چکیده

تشخیص آمیلوئیدوز باید در بیمارانِ مبتلا به موارد ناموجه نفروپاتی، کاردیومیوپاتی (به ویژه همراه با سوء کارکرد دیاستولی)، نوروپاتی (چه محیطی و چه اتونوم)، انتروپاتی، و بزرگی زبان و اکیموزهای دور کاسه چشم[3] مدّ نظر باشد. فیبریل‌های آمیلوئید را می‌توان در [نمونه‌های] آسیب‌شناسی ارگان‌های درگیر یا چربیِ آسپیره‌شدهٔ شکم با رنگ‌آمیزی قرمز کونگو شناسایی کرد. تعیین دقیق نوع بیماری به کمک ترکیبی از آزمون‌های ایمونولوژیک، بیوشیمیایی، و ژنتیکی، در انتخاب درمان مناسب اهمیت اساسی دارد (شکل ۱-۱۳۷). آمیلوئیدوز سیستمیک نباید به عنوان وضعیتی غیرقابل درمان در نظر گرفته شود، در شرایطی که درمان ضد پلاسما سل در بیماری AL بسیار مؤثر بوده و درمان‌های هدفمند برای بیماری‌های AA و ATTR در حال ایجاد است. در مبتلایان به این بیماری‌های نادر، مراکز مرجع ثالثیه می‌توانند تکنیک‌های تشخیصی تخصصی را در اختیار بگذارند و تجارب (کارآزمایی‌های) بالینی را در دسترس قرار دهند.

۱۳۸e بیولوژی انتقال خون و درمان به‌وسیله انتقال خون

Jeffery S. Dzieczkowski,
Kenneth C. Anderson

این یک فصل دیژیتال است و در DVD که همراه کتاب است و نیز به صورت آنلاین و کتاب اینترنتی و "app" قابل دسترسی است.

آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های گروه‌های خونی

مطالعه آنتی‌ژن‌های گویچه‌های قرمز خون و آنتی‌بادی‌های واکنش‌دهنده با آنها، پایه‌های طب انتقال خون را تشکیل می‌دهند. این آنتی‌ژن‌ها در ابتدا از طریق مطالعات سرولوژیک مشخص شدند اما امروزه ترکیب و ساختمان مولکولی بسیاری از آنها شناخته شده‌است. آنتی‌ژن‌ها، چه از جنس کربوهیدرات و چه از جنس پروتئین، براساس ساختمان و تشابه اپی توپ[4]های تعیین کننده به یک سیستم گروه خونی نسبت داده شده‌اند. سایر عناصر سلولی خون و پروتئین‌های پلاسما نیز آنتی‌ژنیک بوده و می‌توانند موجب آلوایمونیزاسیون[5] (تولید آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های گروه خونی فرد دیگر) شوند. این آنتی‌بادی‌ها را آلوآنتی‌بادی می‌نامند.

آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های RBC ممکن است بر اثر مواجههٔ "طبیعی"، بخصوص با کربوهیدرات‌هایی که شبیه برخی آنتی‌ژن‌های گروه خونی می‌باشند، بوجود آیند. آن دسته از آنتی‌بادی‌هایی که بر اثر محرک‌های طبیعی تولید می‌شوند، معمولاً توسط پاسخی مستقل از سلول T پدید

۱- یعنی بیشینهٔ وزن مولکولی که غشاء می‌تواند از خود عبور دهد ـ مترجم.
۲- پرده‌های
3- periorbital ecchymoses
4- epitope
5- alloimmunization

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

می‌آیند (بنابراین فاقد خاطره هستند) و از ایزوتیپ IgM می‌باشند. اتوآنتی‌بادی‌ها (آنتی‌بادی‌هایی که علیه آنتی‌ژن‌های گروه خونی خودی[1] پدید می‌آیند)، خودبه‌خود به وجود آمده و یا ماحصل پیامدهای عفونی (مثل عفونت مایکوپلاسما پنومونیه) بوده و آنها نیز غالباً از نوع IgM می‌باشند. به علت این که در دمای بدن، تمایل این آنتی‌بادی‌ها جهت اتصال به آنتی‌ژن پایین می‌باشد، معمولاً از نظر بالینی اهمیتی ندارند. بااین‌حال، آنتی‌بادی‌های IgM می‌توانند آبشار کمپلمان را فعال کرده و موجب همولیز گردند. آنتی‌بادی‌هایی که بر اثر مواجههٔ آلوژنیک، نظیر انتقال خون یا حاملگی پدید می‌آیند، معمولاً از نوع IgG می‌باشند. معمولاً آنتی‌بادی‌های IgG در دماهای بالاتر به آنتی‌ژن متصل شده و ممکن است RBC را لیز نمایند. برخلاف آنتی‌بادی‌های IgM، آنتی‌بادی‌های IgG می‌توانند از جفت عبور نموده و پس از اتصال به آن دسته از اریتروسیت‌های جنین که دارای آنتی‌ژن مربوطه هستند، موجب بیماری همولیتیک نوزاد یا هیدروپس جنینی شوند.

آلوایمونیزاسیون نسبت به لکوسیت‌ها، پلاکت‌ها و پروتئین‌های پلاسما نیز به بروز عوارض انتقال خون نظیر تب و کهیر منجر می‌شود اما عموماً موجب همولیز نمی‌گردد. بررسی وجود این گونه آلوآنتی‌بادی‌ها به‌طور معمول انجام نمی‌شود؛ با این حال، با روش‌های بررسی خاص می‌توان آنها را نیز شناسایی نمود.

پیوند سلول خونساز

۱۳۹e

Frederich R. Appelbavin

این یک فصل دیژیتال است و در DVD که همراه کتاب است و نیز به صورت آنلاین و کتاب اینترنتی و "app" قابل دسترسی است.

پیوند مغز استخوان برای توصیف جمع‌آوری و پیوند سلول‌های ریشه‌ای خونساز استفاده شد اما با پیدا کردن اینکه خون محیطی و خون بند ناف نیز منابع مفید سلول‌های ریشه‌ای هستند پیوند سلول ریشه‌ای به نام ژنریک ارجح این روند تبدیل شد. پروسه معمولاً برای یکی از این دو هدف انجام می‌شود: (۱) جایگزینی سیستم لنفوهماتوپویتیک غیرطبیعی و غیربدخیم با سیستم دهنده نرمال و (۲) درمان بدخیمی با تجویز دوزهای بالاتر درمان سرکوب‌کننده میلوئید. استفاده از پیوند سلول ریشه‌ای در حال افزایش است که به علت اثربخشی آن در بیماری‌های منتخب و نیز افزایش در دسترس بودن دهنده‌ها می‌باشد. مرکز تحقیقات بین‌المللی خون و پیوند مغز استخوان (http://www.cbmtr.org) تخمین می‌زند که حدود ۶۵۰۰۰ پیوند در هر سال انجام می‌شود.

1- autologous

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

بخش سوم

اختلالات هموستاز

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

۱۴۰ اختلالات پلاکت‌ها و دیوارهٔ رگ

Barbara A. Konkle

هموستاز فرآیندی پویا است که پلاکت‌ها و دیوارهٔ رگ خونی در آن نقش کلیدی دارند. پلاکت‌ها بر اثر اتصال به فاکتور فون ویلبراند (VWF) و کلاژن در زیر آندوتلیوم که پس از جراحت در معرض قرار گرفته است[۱]، فعال می‌شوند. [روند] فعال‌شدگی پلاکت هم‌چنین از طریق نیروهای برشی که توسط خود جریان خون اِعمال می‌شوند (به ویژه در مناطقی که در آنجا رگ خونی به بیماری مبتلا است) به وقوع می‌پیوندد، و نیز تحت تأثیر حالت التهابی آندوتلیوم قرار دارد. سطح پلاکتِ فعال‌شده منطقهٔ فیزیولوژیک اصلی را برای کارکرد فاکتور انعقادی فراهم می‌کند، که موجب افزایش میزان فعال‌شدگی پلاکت‌ها و تشکیل فیبرین می‌شود. تأثیرات ژنتیکی و اکتسابی بر پلاکت و دیوارهٔ رگ، و نیز بر دستگاه‌های انعقادی و فیبرینولیتیک، تعیین می‌کنند که آیا هموستاز طبیعی روی خواهد داد یا نشانه‌های خونریزی یا تشکیل لخته.

پلاکت

پلاکت‌ها از مگاکاریوسیت، احتمالاً تحت تأثیر جریان [خون] در سینوس‌های مویرگی، آزاد (جدا) می‌شوند. شمار طبیعی پلاکت‌های خون ۴۵۰,۰۰۰–۱۵۰,۰۰۰ در میکرولیتر است. تنظیم‌گر اصلی [روند] تولید پلاکت هومورن ترومبوپویتین (TPO) است که در کبد ساخته می‌شود. ساخت آن هنگام التهاب، و به ویژه توسط اینترلوکین-۶، افزایش می‌یابد. TPO به گیرنده‌اش بر روی پلاکت‌ها و مگاکاریوسیت‌ها اتصال می‌یابد و توسط آن از جریان خون برداشته می‌شود. بدین ترتیب، کاهش تودهٔ[۲] پلاکت‌ها و مگاکاریوسیت‌ها میزان TPO را افزایش می‌دهد، که بر اثر آن [روند] تولید پلاکت تحریک می‌شود. پلاکت‌ها با میانگین طول عمر ۱۰–۷ روز در خون گردش می‌کنند. تقریباً یک‌سوم پلاکت‌ها در طحال استقرار می‌یابند، و این رقم به نسبت اندازهٔ طحال افزایش می‌یابد، اگرچه هنگام بزرگ شدن طحال شمار پلاکت‌ها به ندرت به کمتر از ۴۰,۰۰۰ در میکرولیتر می‌رسد. پلاکت‌ها از نظر فیزیولوژیک بسیار فعال ولی فاقد هسته‌اند، و بنابراین ظرفیت محدودی برای ساخت پروتئین‌های جدید دارند.

آندوتلیوم طبیعی رگ از طریق مهار کارکرد پلاکت در پیش‌گیری از ترومبوز نقش دارد (فصل ۷۸). هنگامی که آندوتلیوم رگ آسیب می‌بیند، این اثرات مهاری غالب می‌شوند، و پلاکت‌ها عمدتاً از طریق VWF به سطح ناپوشیدهٔ انتیما اتصال می‌یابند (VWF یک پروتئین بزرگ مولتی‌مری است که در پلاسما و ماتریکس برون سلولیِ دیوارهٔ زیرآندوتلیال رگ هر دو وجود دارد). اتصال پلاکت‌ها موجب تولید سیگنال‌های درون سلولی می‌شود که باعث فعال‌شدگی گیرندهٔ گلیکوپروتئین پلاکتیِ IIb/IIIa (GP) ($\alpha_{IIb}\beta_3$) و در نتیجه تجمع پلاکت‌ها می‌شوند.

پلاکت‌های فعال‌شده محتویات گرانولی خویش را رها می‌کنند، شامل نوکلئوتیدها، پروتئین‌های اتصالی[۳]، فاکتورهای رشد، و عوامل پیش‌برندهٔ انعقاد[۴] که در جهت پیشبرد [روند] تجمع پلاکتی و تشکیل لختهٔ خونی عمل می‌کنند و محیطِ لختهٔ در حال تشکیل را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند. در خلال تجمع پلاکت‌ها، پلاکت‌های بیشتری به محل آسیب فراخوانده می‌شوند، که موجب تشکیل یک لختهٔ پلاکتی انسداددهنده می‌شود. توپی پلاکتی[۵] توسط شبکهٔ فیبرین که به صورت همزمان به عنوان فرآوردهٔ آبشار انعقادی پدید می‌آید، تثبیت و پایدار می‌شود.

دیوارهٔ رگ

سلول‌های آندوتلیال سطح کلّ مسیر جریان خون[۶] را مفروش می‌کنند (در مجموع $۱۰^۳$×۶–۱ سلول، که برای پوشاندن سطحی برابر حدود ۶ زمین تنیس کافی است). آندوتلیوم از نظر فیزیولوژیک فعال است، و نفوذپذیری رگ، جریان مولکول‌های دارای فعالیت بیولوژیک و مواد غذایی، برهم‌کنش‌های سلول خون با دیوارهٔ رگ، واکنش‌های التهابی، و [روند] رگزایی[۷] را کنترل می‌کند.

آندوتلیوم در حالت طبیعی سطحی ضدّ ترومبوزی دارد

۱- exposed: ناپوشیده ۲- تعداد

۳- adhesive p.: پروتئین‌های چسبندگی

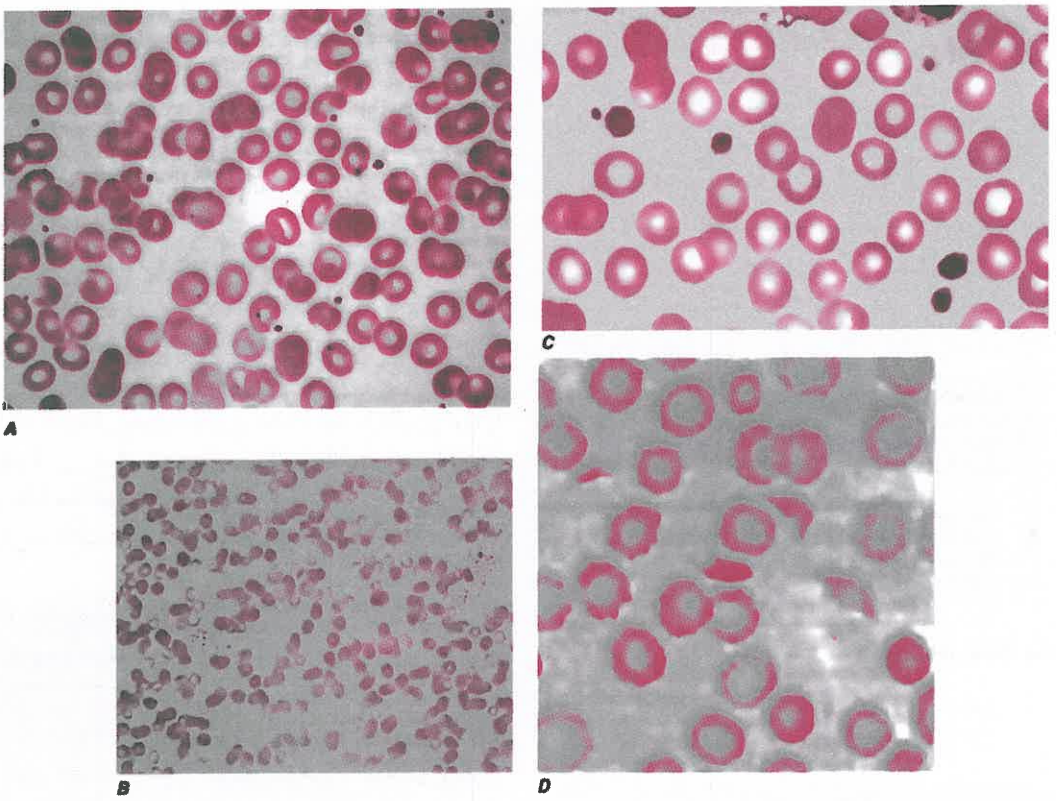
۴- procoagulant: انعقاد پیش بَر

5- platelet plug

۶- درخت عروقی

7- angiogenesis

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۴۰. فتومیکروگراف‌های گسترهٔ خون محیطی. A. خون محیطی طبیعی. **B.** پشته پشته شدن پلاکت‌ها در ترومبوسیتوپنی کاذب. **C.** پلاکت‌های غیرطبیعی بزرگ در ماکروترومبوسیتوپنی اتوزومی غالب. **D.** شیستوسیت‌ها و کاهش شمار پلاکت‌ها در کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک.

(فصل ۷۸) ولی در صورت تحریک به سرعت پروترومبوتیک (پیش‌برندهٔ ترومبوز) می‌شود، که موجب پیشبرد انعقاد، مهار فیبرینولیز، و فعال‌شدگی پلاکت‌ها می‌گردد. در بسیاری از موارد، مواد گشایندهٔ رگِ[1] مشتق از آندوتلیوم (مانند اکسید نیتریک) مهارگر پلاکت‌ها نیز هستند و، برعکس، مواد تنگ‌کنندهٔ[2] رگِ مشتق از آندوتلیوم (مانند آندوتلین) می‌توانند فعال‌کنندهٔ پلاکت‌ها نیز باشند. اثر خالص (برآیندِ) گشادشدن رگ و مهار کارکرد پلاکتی پیشبرد سیالیت خون است، در حالی که اثر خالصِ تنگ شدن رگ و فعال‌شدگی پلاکت پیشبرد هموستاز است. بدین ترتیب، سیالیت خون و هموستاز توسط موازنهٔ ویژگی‌های ضدّ ترومبوزی/ پروترومبوتیک و رگ‌گشاینده/ رگ تنگ‌کنندهٔ سلول‌های آندوتلیال تنظیم می‌شوند.

اختلالات پلاکت‌ها

ترومبوسیتوپنی

ترومبوسیتوپنی بر اثر یک یا چند مورد از سه روند زیر پدید می‌آید: (۱) کاهش تولید در مغز استخوان؛ (۲) نگه‌داشت (جداسازی[3])، معمولاً در طحالِ بزرگ‌شده؛ و/یا (۳) افزایش تخریب پلاکت‌ها. اختلالات تولید می‌توانند ارثی یا اکتسابی باشند. در ارزیابی بیمار مبتلا به ترومبوسیتوپنی، یک گام اساسی عبارت است از بررسی گسترهٔ[4] خون محیطی و در وهلهٔ نخست ردّ "ترومبوسیتوپنی کاذب"[5]، به ویژه در بیماری که علت واضحی برای ترومبوسیتوپنی ندارد. ترومبوسیتوپنی کاذب (شکل ۱B-۱۴۰) یک آرتیفکت در لولهٔ آزمایش[6] است

1- vasodilator
2- vasoconstrictor
3- sequestration
4- smear
5- pseudothrombocytopenia
6- in vitro

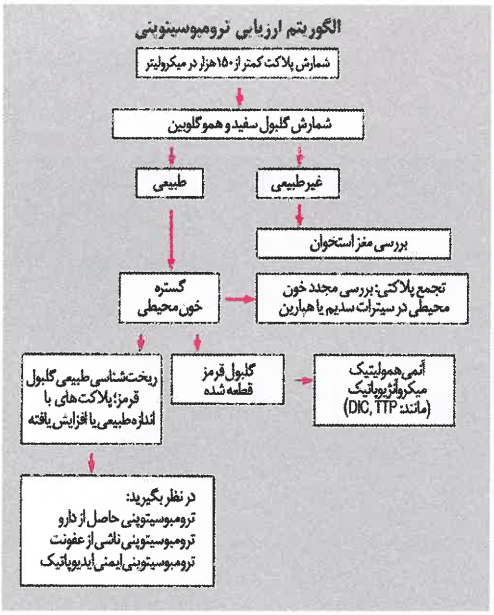
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

که حاصل آگلوتیناسیون پلاکت‌ها از طریق آنتی‌بادی‌ها (معمولاً IgG، اما هم‌چنین IgM و IgA) در هنگامی است که محتوای کلسیم بر اثر جمع‌آوری خون در اتیلن دی‌آمین تترا استیک (EDTA) کاهش می‌یابد؛ EDTA مادهٔ ضدّانعقادِ موجود در لولهٔ آزمایش (غالباً، لولهٔ با درپوش ارغوانی) است که جهت جمع‌آوری خون برای شمارش کامل خون (CBC) مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر در خونی که در ضدّانعقاد EDTA جمع‌آوری شده است شمار پلاکت‌ها پایین باشد، می‌توان یک گسترهٔ خونی را مورد بررسی قرار داد و شمار پلاکت‌ها را در خونی که در سیترات سدیم (لولهٔ با درپوش آبی) یا هپارین (لولهٔ با درپوش سبز) جمع‌آوری شده است اندازه‌گیری کرد، یا بهتر از آن یک گستره از خونی را که به تازگی و بدون استفاده از مادهٔ ضد انعقاد تهیه شده است (مانند خونِ حاصل از سوزن زدن به انگشت) مورد بررسی قرار داد.

رویکرد به بیمار: ترومبوسیتوپنی

تاریخچه و معاینه فیزیکی، نتایج CBC، و بررسی گسترهٔ خون محیطی همگی اجزای اساسی در ارزیابی اولیهٔ بیماران ترومبوسیتوپنیک هستند (شکل ۲-۱۴۰). وضعیت کلی سلامت بیمار و این که او در حال دریافت دارو است یا خیر، بر تشخیص افتراقی تأثیر دارند. یک نوجوان سالمِ مبتلا به ترومبوسیتوپنی در مقایسه با یک بیمار ناخوش بستری که در حال دریافت داروهای متعددی است، تشخیص‌های افتراقی بسیار محدودتری خواهد داشت. به استثنای اختلالات نامعمول ارثی، کاهش تولید پلاکت معمولاً ناشی از اختلالاتی در مغز استخوان است که تولید سلول قرمز خون (RBC) و/یا سلول سفید خون (WBC) را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند. به دلیل آن که میلودیسپلازی می‌تواند به صورت ترومبوسیتوپنی منفرد بروز کند، در بیمارانِ با سن بیش از ۶۰ سال که با ترومبوسیتوپنی منفرد رجوع می‌کنند مغز استخوان باید مورد بررسی قرار گیرد. با وجود آن که ترومبوسیتوپنی ارثی نادر است، باید هرگونه شمارش قبلی پلاکت در نظر گرفته شود و سابقهٔ خانوادگی در ارتباط با ترومبوسیتوپنی مورد توجه قرار گیرد. باید تاریخچهٔ دقیقی از مصرف دارو تهیه شود (شامل داروهای غیرنسخه‌ای و داروهای گیاهی)، زیرا داروها شایع‌ترین علت ترومبوسیتوپنی هستند.

معاینه فیزیکی می‌تواند بزرگی طحال، شواهد بیماری مزمن کبدی، و سایر اختلالات زمینه‌ای را نشان دهد. به دلیل وضعیت بدنی و/یا چاقی تشخیص اسپلنومگالی خفیف تا متوسط در بسیاری از افراد می‌تواند دشوار باشد، اما سونوگرافی شکم می‌تواند به راحتی آن را مورد ارزیابی قرار دهد. برای حفظ تمامیت (یکپارچگی) عروقی در رگ‌های ریز، لازم است شمار پلاکت‌ها تقریباً ۵,۰۰۰-۱۰,۰۰۰ باشد. هنگامی که شمار پلاکت‌ها کاهش شدیدی داشته باشد، پتشی‌ها نخست در مناطق افزایش فشار وریدی (مچ پا و پا در بیمارِ دارای تحرک)[1] پدیدار می‌شوند. پتشی‌ها خونریزی‌های نقطه‌ای (سرسوزنی) هستند که رنگ نمی‌بازند (سفید نمی‌شوند) و معمولاً نشانه‌ای از کاهش شمار پلاکت‌ها و نه سوءکارکرد آنها هستند. تصور می‌شود که پورپوراهای مرطوب (تاول‌های خونی که روی مخاط دهان تشکیل می‌شوند)، نشانگر افزایش خطر خونریزیِ تهدیدگر زندگی در بیمار ترومبوسیتوپنیک باشند. کبودشدگی (خون‌مردگی) بیش از حد، در اختلالات تعداد و کارکرد پلاکت هر دو دیده می‌شود.



شکل ۲-۱۴۰. الگوریتم ارزیابی بیمار مبتلا به ترومبوسیتوپنی.

۱- منظور بیماری است که قادر به راه رفتن است - مترجم.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ترومبوسیتوپنی ناشی از عفونت بسیاری ازعفونت‌های ویروسی و باکتریای به ترومبوسیتوپنی منجر می‌شوند و شایع‌ترین علت غیر یاتروژنیک ترومبوسیتوپنی هستند. این حالت می‌تواند با شواهد آزمایشگاهی انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC[1]) همراه باشد یا نباشد؛ اختلال اخیر بیش از همه در بیمارانی دیده می‌شود که عفونت سیستمیک با باکتری‌های گرم منفی دارند. عفونت‌ها می‌توانند تولید و طول عمر پلاکت هر دو را تحت تأثیر قرار دهند. افزون بر این، مکانیسم‌های ایمنی ممکن است دخیل باشند (مانند آنچه درمنونوکلئوز عفونی و مراحل اولیهٔ عفونت HIV دیده می‌شود). در مراحل دیررس عفونت HIV، پان‌سیتوپنی و کاهش تولید پلاکت‌ها و دیس‌پلازی آنها شایعترند. ترومبوسیتوپنیِ با میانجی‌گری [واکنش‌های] ایمنی (ITP) در کودکان معمولاً به دنبال یک عفونت ویروسی پدید می‌آید و تقریباً همیشه خودبه‌خود فروکش می‌کند. این ارتباطِ عفونت با ITP در بزرگسالان از وضوح کمتری برخوردار است.

جهت ارزیابی عفونت‌های پنهان غالباً آزمایش مغز استخوان مورد نیاز است. براساس یک مطالعه دربارهٔ نقش آزمایش مغز استخوان در تب با منشأ ناشناخته در بیمارانِ آلوده به HIV، در ۸۶٪ بیماران تکنیک‌های با میزان کمتر تهاجم (به ویژه کشت خون) به همان تشخیص می‌رسیدند. با این حال، در برخی از موارد می‌توان زودتر به تشخیص رسید[2]؛ بنابراین، آزمایش و کشت مغز استخوان هنگامی توصیه می‌شود که تشخیص به صورت فوری مورد نیاز باشد یا هنگامی که روش‌های دیگرِ کمتر تهاجمی ناموفق بوده‌اند.

ترومبوسیتوپنی ناشی از دارو بسیاری از داروها با ترومبوسیتوپنی همراه بوده‌اند. به دنبال درمان با بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی، بر اثر سرکوب مغز استخوان کاهشی قابل انتظار در شمار پلاکت‌ها ایجاد می‌شود (فصل ۱۰۳e). داروهایی که موجب ترومبوسیتوپنی منفرد می‌شوند و با تست‌های آزمایشگاهی مثبت تأیید شده‌اند در جدول ۱-۱۴۰ فهرست شده‌اند، اما در یک بیمارِ مبتلا به ترومبوسیتوپنی که فاقد یک علت واضح است کلیه داروها باید مورد ظن باشند و، در صورت امکان، قطع یا [با داروهای دیگر] جایگزین شوند. یک پایگاه مفید، تحت عنوان "پلاکت‌ها در اینترنت" (http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html)، داروهایی را که در گزارشات موجب ترومبوسیتوپنی شده‌اند فهرست و نیز میزان شواهد مؤید این ارتباط را مشخص می‌کند. اگرچه این موضوع به خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است، اما فرآورده‌های گیاهی و داروهای بدون نسخه[3] نیز می‌توانند موجب ترومبوسیتوپنی شوند، و مصرف آنها در بیماران ترومبوسیتوپنیک باید قطع گردد.

آنتی‌بادی‌های کلاسیکِ وابسته به دارو آنتی‌بادی‌هایی هستند که با آنتی‌ژن‌های خاصی بر سطح پلاکت‌ها واکنش نشان می‌دهند و فقط در حضور دارو به ترومبوسیتوپنی منجر می‌شوند. بسیاری از داروها توانایی ایجاد چنین آنتی‌بادی‌هایی را دارند، اما به دلیل خاصی آنها بیشتر هنگام مصرف کینین و سولفونامیدها پدید می‌آیند. [روند] اتصال آنتی‌بادیِ وابسته به دارو را می‌توان با روش‌های سنجش

جدول ۱-۱۴۰ داروهایی که بر طبق گزارشات قطعاً موجب ترومبوسیتوپنی منفرد می‌شوند[1]

abciximab	لورازپام
استامینوفن	میرتازاپین
آمیودارون	ناپروکسن
آملودیپین	اگزالیپلاتین (oxaliplatine)
آمپی‌سیلین	پنی‌سیلین
کاربامازپین	فنی‌توئین
سفترياکسون	پیپراسیلین
سفامندول	کینیدین
سیپروفلوکساسین	کینین
diatrizoate meglumine	رانیتیدین
(hypaque meglumine)	روزیگلیتازون
دیازپام	روکسیفیبان
eptifibatide	سولفی‌سوکسازول
فورزماید	سومارین
طلا	تیروفیبان
هالوپریدول	ترانی‌لاست (tranilast)
هپارین	تری‌متوپریم/ سولفامتوکسازول
ایبوپروفن	وانکومایسین

۱. داروهایی که پیش از ترومبوسیتوپنی تجویز شده‌اند و با قطع مصرف آنها بهبودی کامل رخ داده است، اما بیماری با تجویز مجدد آنها عود کرده است، و سایر علل (شامل سایر داروها) رد شده‌اند.

1- disseminated intravascular coagulation

۲- منظور با استفاده از آزمایش مغز استخوان است – مترجم.

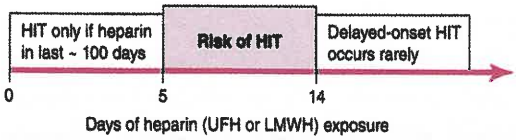
۳- over-the-counter: [داروهای] روی پیشخوان، داروهایی که بدون نسخه به فروش می‌رسند – مترجم.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

آزمایشگاهی نشان داد؛ این روش‌ها اتصال آنتی‌بادی را در حضور، ولی نه در غیابِ داروی موجود در آزمون نشان می‌دهند. ترومبوسیتوپنی نوعاً مدت زمانی پس از برخورد اولیه (به طور میانگین ۲۱ روز)، یا هنگام برخورد مجدد [با دارو] پدید می‌آید، و معمولاً در عرض ۱۰-۷ روز پس از قطع دارو برطرف می‌شود. ترومبوسیتوپنیِ ناشی از داروهای مهارگر Gp IIb/IIIa پلاکتی (مانند abciximab) از این نظر متفاوت است که می‌تواند در عرض ۲۴ ساعت پس از برخورد اولیه پدید آید. به نظر می‌رسد که این امر ناشی از حضور آنتی‌بادی‌هایی باشد که به طور طبیعی وجود دارند[1] و با داروی متصل به پلاکت واکنش متقاطع نشان می‌دهند.

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین ترومبوسیتوپنی دارویی ناشی از هپارین از دو جنبهٔ مهم با ترومبوسیتوپنی ناشی از سایر داروها تفاوت دارد: (۱) ترومبوسیتوپنی معمولاً شدید نیست، و حداقلِ شمار [پلاکت‌ها] به ندرت کمتر از ۲۰,۰۰۰/μL است. (۲) ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) با خونریزی همراه نیست و، در حقیقت، خطر ترومبوز را به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد. HIT ناشی از تشکیل آنتی‌بادی بر ضدّ مجموعهٔ فاکتور شمارهٔ ۴ پلاکتی (PF4) (که یک پروتئینِ مختص پلاکت است) و هپارین می‌باشد. آنتی‌بادی ضدّ هپارین/ PF4 می‌تواند از طریق گیرندهٔ FcγRIIa پلاکت‌ها را فعال کند و نیز احتمالاً سلول‌های آندوتلیال و منوسیت‌ها را فعال می‌کند. بسیاری از بیمارانی که در معرض هپارین بوده‌اند آنتی‌بادی‌هایی بر ضدّ هپارین/ PF4 پدید می‌آورند، اما به نظر نمی‌رسد که دچار عواقب نامطلوبی شوند. تعدادی از افرادی که آنتی‌بادی پدید می‌آورند ترومبوسیتوپنی پیدا خواهند کرد، و بخشی از آنان (تا ۵۰٪) به HIT و ترومبوز (HITT) مبتلا خواهند شد.

HIT می‌تواند پس از قرارگیری در معرض هپارینِ با وزن مولکولی پایین (LMWH[2]) و نیز هپارینِ انقسام‌نیافته (UFH[3]) پدید آید، اگرچه در مورد دوم شایع‌تر است. بیشتر بیماران پس از ۱۴-۵ روز قرارگیری در معرض هپارین مبتلا به HIT می‌شوند (شکل ۳-۱۴۰). در افرادی که در خلال چند هفته یا چند ماه اخیر (در < ~۱۰۰ روز) در معرض هپارین بوده‌اند و دارای آنتی‌بادی‌های ضدّ هپارین/ PF_4 جریان خون هستند، HIT در عرض کمتر از ۵ روز پدید می‌آید. در موارد نادر، ترومبوسیتوپنی و ترومبوز چندین روز پس از آن که کلّ هپارین قطع گردید آغاز می‌شوند (حالتی که *HIT* با آغاز



شکل ۳-۱۴۰. سیر زمانی پیدایش ترومبوسیتوپنیِ ناشی از هپارین (HIT) پس از قرارگیری در معرض هپارین. زمان پیدایش بیماری پس از قرارگیری در معرض هپارین عاملی مهم و اساسی در تعیین احتمال HIT در یک بیمار است. درصورت برخورد با هپارین، فقط درصورت حضور آنتی‌بادی‌های از پیش موجود علیه هپارین/ فاکتور شمارهٔ ۴ پلاکتی (PF4) HIT به‌طور زودرس پدید می‌آید؛ این آنتی‌بادی‌ها در عرض تقریباً ۱۰۰ روز پس از یک برخورد پیشین از جریان خون ناپدید می‌شوند. به ندرت، HIT می‌تواند مدت زمانی پس از برخورد با هپارین پدید آید (که *HIT* باشروع دیررس نام دارد). در این حالت، آزمون آنتی‌بادی [ضدّ] هپارین/ PF4 به شدت مثبت است. HIT می‌تواند پس از قرارگیری در معرض هم هپارینِ انقسام‌نیافته (UFH) و هم هپارینِ با وزن مولکولی پایین (LMWH) پدید آید.

دیررس نام دارد). توصیه شده است که در الگوریتم تشخیصی HIT چهار T مورد استفاده قرار گیرند: ترومبوسیتوپنی، زمان افت تعداد پلاکت، ترومبوز و سایر عوارض مانند واکنش‌های لوکالیزهٔ پوستی، و مشخص نبودنِ علت دیگر ترومبوسیتوپنی[4].

به کار بردن سیستم امتیازدهی 4T در رد تشخیص HIT بسیار مفید است اما منجر به تشخیص زیادتر HIT در وضعیت‌هایی می‌شود که ترومبوسیتوپنی و ترومبوز به علت اتیولوژی‌های دیگر شایع‌اند مانند ICU. یک مدل امتیازدهی براساس نظر متخصصین HEP (HIT Expert Probability Score) ایجاد شده است و ممکن است سوددهی بهتری را به عنوان سیستم امتیازدهی فراهم نماید.

آزمون‌های آزمایشگاهی برای *HIT* آنتی‌بادی‌های HIT (ضدّ هپارین/ PF4) را می‌توان با استفاده از دونوع

۱- آنتی‌بادی‌های از پیش موجود - مترجم.

2- low-molecular-weight heparin

۳- unfractionated heparin: هپارینِ قطعه‌قطعه نشده

۴- یعنی علت دیگری برای ترومبوسیتوپنی تشخیص داده نشود - مترجم.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

سنجش ردیابی کرد. دسترس‌پذیرترین روش یک روش الایزا (ELISA[1]) است که در آن مجموعهٔ PF4/ پلی‌آنیون به عنوان آنتی‌ژن عمل می‌کند. از آنجا که در بسیاری از بیماران آنتی‌بادی‌ها بدون HIT بالینی پدید می‌آیند، آزمون فوق برای تشخیص HIT ویژگی اندکی دارد. این امر به ویژه در بیمارانی صادق است که تحت عمل جراحی بای‌پس[2] قلبی - ریوی قرار گرفته‌اند، که تقریباً ۵۰٪ آنان پس از عمل چنین آنتی‌بادی‌هایی پیدا می‌کنند. ELISAs ویژه IgG ویژگی را افزایش می‌دهد اما ممکن است حساسیت را کاهش دهد. روش دیگر یک سنجش [میزان] فعال‌شدگی پلاکت است، شایع‌ترین: بررسی آزادسازی سروتونین، که توانایی سرم بیمار را در فعال‌سازی پلاکت‌ها در حضور هپارین به شیوه‌ای وابسته به غلظت اندازه می‌گیرد. این آزمون از الیزا حساسیت کمتر اما ویژگی بیشتری دارد. با این حال، HIT هم‌چنان یک تشخیص بالینی است.

درمان ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین

تشخیص زودرس کلید درمان HIT است، همراه با قطع فوری هپارین و به کارگیری سایر داروهای ضدّ انعقاد در صورتی که خطر خونریزی از ترومبوز بیشتر نباشد. ترومبوز یک عارضهٔ شایع HIT (حتّی پس از قطع هپارین) است، و می‌تواند در دستگاه‌های وریدی و شریانی هر دو روی دهد. بیماران با تیتر آنتی‌بادی بالاتر ضدهپارین/ PF4، خطر ترومبوز بیشتری دارند. در بیمارانی که نزد آنان تشخیص HIT مطرح می‌شود، مطالعات تصویربرداری جهت ارزیابی وجود ترومبوز (دست‌کم داپلرهای دوبخشی[3] اندام تحتانی) توصیه می‌شوند. در بیمارانی که نیازمند درمان ضدّ انعقادی هستند، باید به جای هپارین از یک داروی ضدّ انعقاد جایگزین استفاده شود. مهارگرهای مستقیم ترومبین (DTI[4]ها)، به نام آرگاتروبان[5] و لِپی‌رودین[6]، در HITT مؤثر هستند. بیوالی‌رودین[7] (که یک DTI است) و فونداپارینوکس[8] (پنتاساکاریدِ اتصال‌یابنده به آنتی‌ترومبین) به نظر می‌رسد که مؤثر باشند، اما هنوز برای این منظور توسط اداره غذا و داروی (FDA) ایالات متحده مورد پذیرش قرار نگرفته‌اند. داناپاروئید[9] (آمیزه‌ای از گلیکوزآمینوگلیکان‌ها با فعالیت ضدّ Xa) به طور گسترده برای درمان HITT مورد استفاده قرار گرفته است؛ این دارو دیگر در ایالات متحده در دسترس نیست، اما در سایر کشورها قابل دسترسی است. آنتی‌بادی‌های HIT با LMWH واکنش متقاطع نشان می‌دهند، و این فرآورده‌ها نباید در درمان HIT مورد استفاده قرار گیرند.

به دلیل میزان بالای ترومبوز در بیمارانِ مبتلا به HIT، درمان ضدّ انعقاد، حتّی در غیاب ترومبوز، باید قویاً مدّ نظر باشد. در مبتلایان به ترومبوز، بیماران را می‌توان به سمت درمان با وارفارین (معمولاً برای مدت ۶-۳ ماه) سوق داد. در بیماران فاقد ترومبوز، طول دورهٔ مورد نیاز درمان ضدّ انعقادی مشخص نشده است. تا دست‌کم ۱ ماه پس از تشخیص خطر ترومبوز بالا است. با این حال، بیشترِ ترومبوزها به صورت زودرس (در ابتدای امر) روی می‌دهند، و این که آیا در صورت دریافت داروی ضدّ انعقاد در بدو امر توسط بیمار بعداً در وی ترومبوز پدید می‌آید یا خیر مشخص نیست. گزینه‌های پیش رو عبارتند از ادامهٔ درمان ضدّ انعقادی تا چند روز پس از جبران (بازیافت) پلاکت‌ها یا برای مدت یک ماه. تجویز وارفارین به تنهایی در حالت HIT یا HITT می‌تواند ترومبوز (به ویژه گانگرن وریدی) را تسریع و تشدید کند، که احتمالاً ناشی از فعال‌شدگی دستگاه لخته‌ساز و کاهش شدید سطح پروتئین‌های C و S است. اگر درمان با وارفارین شروع گردید بایستی با DTI یا فوندا پارینوکس همپوشانی داشته باشد، و پس از بهبودی ترومبوسیتوپنی و کاهش وضعیت پروترومبوزی شروع شود.

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمونولوژیک (ITP)

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمونولوژیک (ITP)، هم‌چنین تحت عنوان پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک) اختلالی اکتسابی است که موجب تخریب پلاکت‌ها با میانجی‌گری واکنش‌های ایمنی و احتمالاً مهار آزادی پلاکت‌ها از مگاکاریوسیت می‌شود. این اختلال در کودکان معمولاً یک بیماری حاد است که غالباً به دنبال یک عفونت پدید می‌آید و سیری خودمحدودشونده دارد، و در بزرگسالان

1- enzyme-linked immunosorbent assay

۲- bypass: کنارگذر

3- duplex

4- direct thrombin inhibitor

5- argatroban

6- lepirudin

7- bivalirudin

8- fondaparinux

9- danaparoid

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

معمولاً مسیری مزمن‌تر را پیش می‌گیرد. با وجود این در برخی بالغین بهبود خودبه‌خودی طی چند ماه از تشخیص رخ می‌دهد. ITP چنانچه با یک اختلال زمینه‌ای همراه باشد، ثانویه نامیده می‌شود؛ اختلالات خودایمن، به ویژه لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE)، و عفونت‌ها، مانند HIV و هپاتیت C، علل شایع هستند. ارتباط ITP با عفونت هلیکوباکتر پیلوری نامشخص است.

ITP با خونریزی مخاطی ـ پوستی و شمار پایین (و اغلب بسیار پایینِ) پلاکت‌ها مشخص می‌شود و در آن سلول‌ها و گسترهٔ خون محیطی از سایر جهات طبیعی هستند. بیماران معمولاً یا با اکیموز و پتشی، و یا با ترومبوسیتوپنی که به طور اتفاقی در یک CBC روزمره مشخص می‌شود، رجوع می‌کنند. خونریزی مخاطی - پوستی، مانند خونریزی از مخاط دهان یا جهاز گوارشی یا خونریزی شدید قاعدگی، ممکن است وجود داشته باشد. به ندرت، خونریزی تهدیدگر زندگی (مثلاً در دستگاه عصبی مرکزی) می‌تواند روی دهد. پورپورای مرطوب (تاول‌های خونی در دهان) و خونریزی‌های شبکیه ممکن است منادی خونریزی تهدیدگر زندگی باشند.

آزمون‌های آزمایشگاهی در *ITP* بررسی آزمایشگاهی برای آنتی‌بادی‌ها (آزمون سرولوژیک) به دلیل پایین بودن میزان حساسیت و ویژگی آزمون‌های مربوطه معمولاً سودمند نیست. آزمایش مغز استخوان را می‌توان به بزرگسالان مسن‌تر (معمولاً بالای ۶۰ سال) یا افرادِ واجد سایر علائم یا ناهنجاری‌های آزمایشگاهی که توسط ITP توجیه نمی‌شوند یا بیمارانی که به درمان اولیه پاسخ نمی‌دهند، اختصاص داد. گسترهٔ مغز استخوان ممکن است نشانگر پلاکت‌های بزرگی باشد که شکل‌شان از سایر جهات طبیعی است. بسته به سابقه (تاریخچه) خونریزی، کم‌خونیِ ناشی از کمبود آهن ممکن است وجود داشته باشد.

آزمون‌های آزمایشگاهی جهت ارزیابی علل ثانویهٔ ITP به انجام می‌رسند و باید موارد زیر را در بر بگیرند: آزمون‌های ویژهٔ عفونت HIV و هپاتیت C (و در صورت لزوم سایر عفونت‌ها)؛ آزمون سرولوژیک برای SLE؛ الکتروفورز پروتئین‌های سرم و میزان‌های ایمونوگلوبولین جهت تشخیص مؤثر و بالقوهٔ هیپوگاما گلوبولینمی، کمبود IgA، یا گاموپاتی‌های تک‌دودمانی؛ و، در صورت وجود کم‌خونی، آزمون آنتی‌گلوبولین مستقیم (آزمون کومبس) جهت ردّ کم‌خونی همولیتیک خودایمن همراه با ITP (سندرم آوانس).

درمان پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمونولوژیک

در درمان ITP از داروهایی استفاده می‌شود که جذب (برداشت) پلاکتِ متصل به آنتی‌بادی توسط دستگاه رتیکولوآندوتلیال و/یا میزان تولید آنتی‌بادی را کاهش می‌دهند و/یا تولید پلاکت را افزایش می‌دهند. با این حال، تشخیص ITP الزاماً بدان معنا نیست که درمان بایستی آغاز شود. به نظر نمی‌رسد که در بیمارانِ با شمار پلاکت بیش از ۳۰,۰۰۰/μL، میزان مرگ و میرِ ناشی از ترومبوسیتوپنی افزایش یابد.

درمان اولیه در بیماران فاقد نشانه‌های خونریزی قابل توجه، ترومبوسیتوپنی شدید (کمتر از ۵,۰۰۰/μL)، یا علائم خونریزی قریب‌الوقوع (مانند خونریزی شبکیه یا خونریزی‌های بزرگ مخاط دهان) را می‌توان به روش سرپایی و به صورت تک‌دارویی انجام داد. به طور سنتی این درمان پردنیزولون به میزان ۱mg/kg بوده است، اگرچه درمان با ایمونوگلوبولین (WinRho SDF) $Rh_0(D)$ به میزان ۷۵-۵۰/μg/kg نیز در این شرایط مورد استفاده قرار می‌گیرد. ایمونوگلوبولین $Rh_0(D)$ باید فقط در بیمارانِ +Rh مورد استفاده قرار گیرد، زیرا مکانیسم عمل آن ایجاد همولیز محدود از طریق سلول‌های پوشیده از آنتی‌بادی است که گیرنده‌های Fc را "اشباع" و [بدین ترتیب] کارکرد آنها را مهار می‌کنند. امروزه تحت نظر گرفتن بیماران به مدت ۸ ساعت پس از انفوزیون توسط FDA به دلیل عارضه نادر همولیز شدید داخل عروقی توصیه می‌شود. گاماگلوبولین درون وریدی (IVIgG)، که ذخیره شده و تجمع یافته است (عمدتاً آنتی‌بادی‌های IgG)، نیز دستگاه گیرندهٔ Fc را مسدود و متوقف می‌کند، اما به نظر می‌رسد که عمدتاً از طریق مکانیسم(های) متفاوتی عمل می‌کند. در بیمارانی که طحال‌شان برداشته شده است، IVIgG کارآیی بیشتری از anti-$Rh_0(D)$ دارد. میزان تام مصرف IVIgG ۲g/kg-۱ است، که در دوزهای منقسم در عرض ۵-۱ روز تجویز می‌شود. اثرات جانبی آن معمولاً وابسته به حجم تزریق هستند و به ندرت مننژیت آسپتیک و نارسایی کلیوی را در بر می‌گیرند. کلیهٔ فرآورده‌های ایمونوگلوبولین از پلاسمای انسان تهیه می‌شوند و به منظور غیرفعال کردن ویروس‌ها استفاده می‌شوند.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

در بیمارانِ مبتلا به ITP شدید و/یا واجد نشانه‌های خونریزی، بستری در بیمارستان و درمان با ترکیبی از روش‌ها با استفاده از دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها در کنار IVIgG یا anti-Rh$_0$(D)، و، در صورت نیاز، سایر داروهای سرکوبگر ایمنی صورت می‌گیرد. rituximab، که یک آنتی‌بادی ضدّ CD۲۰ (سلول B) است، در درمان ITP مقاوم [به درمان] خود را کارآمد نشان داده است با این حال بهبودی طولانی‌مدت تنها در حدود ۳۰٪ از بیماران رخ می‌دهد.

در بیمارانی که به دنبال قطع تدریجی گلوکوکورتیکوئیدها دچار عود [بیماری] می‌شوند، درمان از طریق برداشت طحال صورت می‌گیرد. برداشت طحال هم‌چنان یک گزینهٔ درمانی مهم است؛ با این حال، تعداد بیشتری از بیماران نسبت به آنچه قبلاً تصور می‌شد با گذشت زمان پسرفت پیدا می‌کنند[1]. تحت نظر گیری [بیمار]، اگر شمار پلاکت به اندازهٔ کافی بالا باشد، یا درمان متناوب با anti-Rh$_0$(D) یا IVIgG یا شروع درمان با آگونیست رسپتور TPO می‌تواند رویکردی معقول و منطقی جهت پی بردن به این نکته باشد که ITP فروکش خواهد کرد یا خیر. پیش از برداشت طحال واکسیناسیون علیه ارگانیسم‌های کپسول‌دار (به ویژه پنوموکوک، ولی هم‌چنین مننگوکوک و هموفیلوس آنفلوانزا)، بسته به سن بیمار و برخورد بالقوه[2] توصیه می‌شود. طحال فرعی یک علت بسیار نادر عود است.

آگونیست‌های گیرنده TPO امروزه برای درمان ITP در دسترس‌اند. این رویکرد درمانی برای ITP از این یافته منشأ می‌گیرد که در بسیاری از مبتلایان به ITP سطح TPO افزایش نمی‌یابد (آن گونه که قبلاً فرض می‌شد). سطوح TPO، انعکاس‌دهندهٔ تودهٔ مگاکاریوسیت‌هاست که معمولاً در ITP طبیعی است. سطوح ITP در زمینهٔ تخریب پلاکت افزایش نمی‌یابند. دو دارو، که یکی زیرجلدی (romiplostim) و دیگری خوراکی (eltrombopag) در افزایش شمار پلاکتی در بیماران ITP مؤثرند و در بالغینی که در خطر خونریزی هستند و دچار عود پس از اسپلنکتومی می‌شوند یا به حداقل یک دارو پاسخ نداده‌اند توصیه می‌شود به ویژه در کسانی که کنترااندیکاسیون برداشت طحال دارند. با این حال، با شناخت اینکه ITP به‌طور خودبخود در برخی بیماران بالغ برطرف می‌شود درمان کوتاه‌مدت با یک آگونیست TPO می‌تواند قبل از اسپلنکتومی در بیماران نیازمند درمان، در نظر گرفته شود.

ترومبوسیتوپنی ارثی ترومبوسیتوپنی به ندرت ارثی است (چه به صورت یک یافتهٔ منفرد و چه به صورت بخشی از یک سندرم)، و می‌تواند با یک الگوی اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، یا وابسته به X به ارث برسد. اکنون مشخص شده است که بسیاری از آشکال ترومبوسیتوپنی اتوزومی غالب با جهش‌هایی در ژن زنجیرهٔ سنگین میوزین غیرعضلانی *(MYH9)* همراه هستند. جالب است که این بیماری‌ها شامل ناهنجاری May-Hegglin و سندرم‌های سباستین (Sebastian)، اپشتین (Epstein)، و فخنر (Fetchner) هستند، که کلیهٔ آنها ویژگی‌های متمایزکنندهٔ مشخص و جداگانه‌ای دارند. یک ویژگی مشترک این اختلالات وجود پلاکت‌های بزرگ است (شکل ۱C-۱۴۰). اختلالات اتوزومی مغلوب عبارتند از ترومبوسیتوپنی آمگاکاریوسیتی مادرزادی، ترومبوسیتوپنی همراه با فقدان ضمائم شعاعی، و سندرم برنارد سولیر[3]. بیماری آخر عمدتاً یک اختلال کارکردی پلاکت‌ها ناشی از فقدان GPIb-IX-V (گیرندهٔ چسبندگی vWF) است. اختلالات وابسته به X عبارتند از سندرم ویسکوت - آلدریچ و یک سندرم دیس‌هماتوپویتیک ناشی از یک جهش در GATA-1 (یک تنظیم‌گر مهم فرآیند خونسازی که از طریق تأثیر بر روند نسخه‌برداری[4] عمل می‌کند).

پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک و سندرم همولیتیک اورمیک

میکروآنژیوپاتی‌های ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک گروهی از اختلالات هستند که با ترومبوسیتوپنی، یک کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک که RBC های قطعه قطعه (شکل ۱D-۱۴۰) و شواهد آزمایشگاهی همولیز نشانگر آن هستند، و ترومبوز رگ‌های ریز[5] مشخص می‌شوند. این اختلالات شامل پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP) و سندرم همولیتیک اورمیک (HUS)، و نیز

۱- و بنابر این نیازی به برداشت طحال ندارند ـ مترجم.

۲- منظور برخورد با عامل بیماریزا است ـ مترجم.

3- Bernard Soulier syndrome

4- transcription

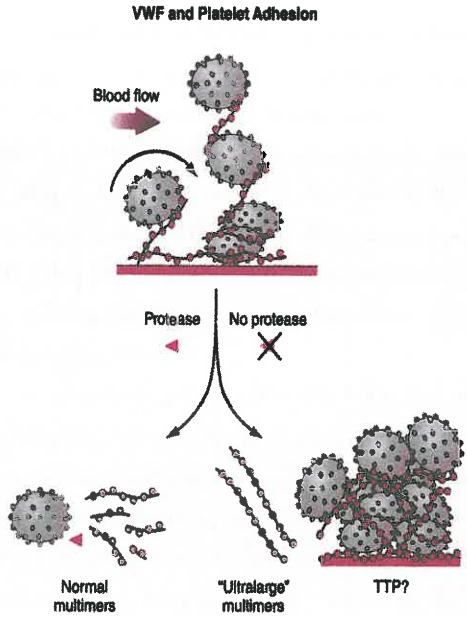
5- microvascular t.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

سندرم‌هایی هستند که به صورت عارضهٔ پیوند مغز استخوان، برخی از داروها و عفونت‌های خاص، آبستنی، و واسکولیت پدید می‌آیند. در DIC، با وجود آن که ترومبوسیتوپنی و میکروآنژیوپاتی یافت می‌شوند، غلبه با یک کوآگولوپاتی است، که بر اثر آن فاکتورهای انعقادی و فیبرینوژن مصرف می‌شوند و در نتیجه زمان پروترومبین (PT) و غالباً زمان ترومبوپلاستینِ ناقصِ فعال‌شده (aPTT) بالا می‌روند. PT و aPTT در TTP یا HUS مشخصاً طبیعی هستند.

پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک TTP و HUS قبلاً سندرم‌های همپوشانی[1] محسوب می‌شدند. اما، در چند سال گذشته درک بهتری از پاتوفیزیولوژی TTP ارثی و ایدیوپاتیک (نهانزاد) به دست آمده و مشخص شده است که با HUS آشکارا تفاوت دارد. TTP نخستین بار در سال ۱۹۲۴ توسط اِلی موشکوویتز توصیف و با یافته‌های پنج‌گانهٔ زیر مشخص شد: کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، ترومبوسیتوپنی، نارسایی کلیوی، یافته‌های نورولوژیک، و تب. سندرم تمام‌عیار امروزه با شیوع کمتری دیده می‌شود، که علت آن احتمالاً تشخیص زودرس‌تر بیماری است. پیدایش درمان از طریق تعویض پلاسما موجب بهبود قابل ملاحظهٔ پیش‌آگهی بیماران شد، به طوری که میزان مرگ‌ومیر از ۱۰۰-۸۵٪ به ۳۰-۱۰٪ کاهش یافت.

بیماریزایی TTP ارثی (سندرم آپشاو ـ شولمان[2]) و ایدیوپاتیک در ارتباط با کمبود (یا وجود آنتی‌بادی علیه) یک متالوپروتئیناز ADAMTS13 است که، VWF را تجزیه می‌کند. VWF در حالت طبیعی به صورت مولتی‌مرهای فوق‌بزرگ ترشح می‌شود، که سپس توسط ADAMTS13 تجزیه می‌شوند. تصور می‌شود که پابرجا ماندن مولکول‌های فوق‌بزرگ VWF، در روندهای بیماریزای اتصال و تجمع پلاکتی (شکل ۴-۱۴۰) نقش داشته باشد. اما، این نقص به تنهایی برای ایجاد TTP کافی نیست، زیرا افرادِ مبتلا به فقدان مادرزادی ADAMTS13 فقط به صورت دوره‌ای (اپیزودی) دچار TTP می‌شوند. سایر عوامل برانگیزاننده مشخص نشده‌اند. هم‌اکنون می‌توان میزان فعالیت ADAMTS13 و نیز آنتی‌بادی‌ها را با استفاده از روش‌های سنجش آزمایشگاهی تعیین کرد. وجود اینکه، سنجش‌هایی که از حساسیت و ویژگی کافی برای هدایت درمان بالینی برخوردار باشند، هنوز مشخص نشده‌اند. سطح فعالیت ADAMTS13 کمتر از ۱۰٪ با ITP ایدیوپاتیک همراهی واضحی دارد.



شکل ۴-۱۴۰. بیماریزایی پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (TTP). در حالت طبیعی مولتی‌مرهای با وزن مولکولی بسیار بالای فاکتور فون‌ویلبراند (VWF) که توسط سلول‌های آندوتلیال تولید می‌شوند، توسط یک متالوپروتئیناز پلاسمایی به نام ADAMTS13 به مولتی‌مرهای کوچکتری تبدیل می‌شوند. در TTP فعالیت پروتئاز مهار می‌شود، و مولتی‌مرهای با وزن مولکولی بسیار بالای [VWF روند] تجمع پلاکتی و ترومبوز را آغاز می‌کنند.

به نظر می‌رسد که TTP ایدیوپاتیک در زنان شایعتر از مردان باشد، و توزیع جغرافیایی یا نژادی آن مشخص نیست. TTP در بیمارانِ مبتلا به عفونت HIV و در زنان حامله شایع‌تر است. TTP در حاملگی به روشنی با ADAMTS13 مرتبط نیست. TTP ناشی از دارو می‌تواند ثانوی به تشکیل آنتی‌بادی (تیکلوپیدین و احتمالاً کلوپیدوگرل) یا سمیّت مستقیم آندوتلیال (سیکلوسپورین، میتومایسین C، تاکرولیموس، کینین) باشد، اگرچه این ارتباط همواره تا این حد آشکار نیست، و ترس از قطع درمان و نیز نبود سایر گزینه‌های درمانی موجب کاربرد گستردهٔ تعویض پلاسما می‌شود. با این حال، قطع یا کاهش دوز داروهایی که تأثیر سمّی بر آندوتلیوم دارند، معمولاً میکروآنژیوپاتی را کاهش می‌دهد.

1- overlap syn.

2- Upshaw-Schulman syn.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

درمان ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک

TTP در صورت عدم تشخیص و درمان فوری یک بیماری نابودگر و مخرّب است. در بیمارانی که با ترومبوسیتوپنی جدید رجوع می‌کنند (با یا بدون شواهد نارسایی کلیوی و سایر اجزای TTP کلاسیک)، جهت ردّ DIC و ارزیابی شواهد کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک باید داده‌های آزمایشگاهی فراهم شوند. یافته‌های مؤید تشخیص TTP عبارتند از افزایش میزان لاکتات دِهیدروژناز و بیلی‌روبین غیرمستقیم، کاهش میزان هاپتوگلوبولین، و افزایش شمار رتیکولوسیت‌ها، همراه با نتیجهٔ منفی آزمون آنتی‌گلوبولین مستقیم. گسترهٔ [خون] محیطی باید از نظر شواهد شیستوسیت‌ها مورد آزمایش قرار گیرد (شکل ۱D-۱۴۰). هم‌چنین، به دلیل افزایش شمار سلول‌های خونی قرمز جوان، معمولاً پلی‌کروماسی وجود دارد، و RBC های هسته‌دار غالباً حضور دارند، که تصور می‌شود ناشی از انفارکتوس در دستگاه رگ‌های ریز مغز استخوان باشد.

تعویض پلاسما هم‌چنان سنگ‌بنای درمان TTP است. به نظر می‌رسد که TTP با میانجی‌گری آنتی‌بادی ADAMTS13 (TTP ایدیوپاتیک) بهترین پاسخ را به تعویض پلاسما می‌دهد. تعویض پلاسما تا زمانی که شمار پلاکت‌ها طبیعی گردد و علائم همولیز برای دست کم ۲ روز برطرف شوند، ادامه می‌یابد. با وجود آن که کاربرد گلوکوکورتیکوئیدها در کارآزمایی‌های بالینی هرگز مورد ارزیابی قرار نگرفته است، اما به نظر می‌رسد که این داروها رویکردی معقول و منطقی باشند، اما آنها باید فقط به عنوان یک درمان جنبی (کمکی) در کنار تعویض پلاسما به کار روند. افزون بر این، سایر درمان‌های تعدیل‌گر ایمنی در TTP مقاوم به درمان یا عودکننده موفق گزارش شده‌اند (شامل rituximab، وین‌کریستین، سیکلوفسفامید، و برداشت طحال). میزان عود [با این درمان] قابل ملاحظه است: ۴۵-۲۵٪ در عرض ۳۰ روز از "پسرفت" اولیه، و ۴۰-۱۲٪ برای عود دیررس. در بیمارانی که هنگام رجوع کمبود شدید ADAMTS13 دارند، عودها می‌توانند شایع‌تر باشند.

سندرم همولیتیک اورمیک HUS سندرمی است که با نارسایی حاد کلیوی، کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک، و ترومبوسیتوپنی مشخص می‌شود. این بیماری عمدتاً در کودکان دیده می‌شود و در بیشتر موارد به دنبال دوره‌ای از اسهال (اغلب با ماهیت خونریزی‌دهنده) پدید می‌آید. اشریشیا کولی O157:H7 شایع‌ترین سروتیپ اتیولوژیک است (اگرچه تنها سروتیپ نیست). HUS بدون همراهی با اسهال از نظر [نحوهٔ] بروز و سیر بیماری تنوع بیشتری نشان می‌دهد. HUS آتیپیک (aHUS) به دلیل نقص‌های ژنتیکی که منجر به فعالیت مزمن کمپلمان می‌شوند تعریف شده است و غربالگری برای جهش در ژن‌های تنظیم‌کننده کمپلمان در دسترس است.

درمان سندرم همولیتیک اورمیک

درمان HUS عمدتاً جنبهٔ حمایتی دارد. در HUS همراه با اسهال بسیاری (تقریباً ۴۰٪) از کودکان نیازمند دست‌کم یک دوره درمان حمایتی با دیالیز هستند؛ با این حال، [میزان] مرگ‌ومیر کلّی کمتر از ۵٪ است. در HUS بدون اسهال میزان مرگ‌ومیر بالاتر (تقریباً ۲۶٪) است. تزریق پلاسما یا تعویض آن بر سیر کلّی بیماری تأثیر نمی‌گذارد. سطح ADAMTS13 در HUS عموماً طبیعی است، اگرچه گاه کاهش می‌یابد. در بیماران با HUS آتیپیک، درمان با eculizumab شمارش پلاکتی را افزایش می‌دهد و عملکرد کلیه را حفظ می‌کند.

ترومبوسیتوز

ترومبوسیتوز تقریباً همیشه ناشی از موارد زیر است: (۱) کمبود آهن؛ (۲) التهاب، سرطان، یا عفونت (ترومبوسیتوز واکنشی)؛ یا (۳) یک روند میلوپرولیفراتیو زمینه‌ای [ترومبوسیتمی اساسی یا پلی‌سیتمی حقیقی[1] (فصل ۱۳۴)] یا، به ندرت، روند 5q- میلودیسپلاستیک (فصل ۱۳۰). بیمارانی که با شمار بالای پلاکت رجوع می‌کنند باید از نظر التهاب یا بدخیمی زمینه‌ای مورد ارزیابی قرار گیرند، و [در آنان] کمبود آهن باید رد شود. ترومبوسیتوز در واکنش به التهاب حاد یا مزمن با افزایش خطر ترومبوز همراه نبوده است. در حقیقت، در بیمارانِ با شمار بسیار بالای پلاکت (بیش از ۱/۵ میلیون)، که

1- p. vera

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

معمولاً در صورت وجود یک اختلال میلوپرولیفراتیو دیده می‌شود، خطر خونریزی افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که این امر، دست‌کم تا حدی، ناشی از بیماری اکتسابی فون‌ویلبراند (VWD) بر اثر اتصال VWF به پلاکت‌ها و برداشت آنها از گردش خون باشد.

اختلالات کیفی کارکرد پلاکت

اختلالات ارثی کارکرد پلاکت تصور می‌شود که اختلالات ارثی کارکرد پلاکت نسبتاً نادر باشند، اگرچه میزان شیوع اختلالات خفیف کارکرد پلاکت نامشخص است (تا حدی بدین دلیل که آزمون‌هایی که ما برای این اختلالات در دسترس داریم، حالت بهینه ندارند). اختلالات کیفی نادر عبارتند از اختلالات اتوزومی مغلوبِ ترومباستنی گلانزمن[1] (فقدان گیرندهٔ GpIIb/IIIa پلاکتی) و سندرم برنارد سولیر (فقدان گیرندهٔ GpIb-IX-V پلاکتی). هر دو بیماری فوق به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند و با نشانه‌های خونریزی در دوران کودکی بروز می‌یابند.

اختلال حوضچهٔ ذخیره‌ای پلاکت (SPD[2]) اختلال کیفی کلاسیک اتوزومی غالب پلاکت است. این بیماری ناشی از ناهنجاری‌های [روند] تشکیل گرانول پلاکتی است، و نیز به صورت بخشی از اختلالات ارثی تشکیل گرانول (مانند سندرم هرمانسکی ـ پودلاک[3]) دیده می‌شود. نشانه‌های خونریزی در SPD متغیر ولی غالباً خفیف هستند. شایعترین اختلالات ارثی کارکرد پلاکت اختلالاتی هستند که جلوی ترشح طبیعی محتوای گرانول را می‌گیرند و این اختلالات معمولاً نقائص ترشح نامیده می‌شوند. اختلالات اندکی در سطح مولکولی تشریح شده‌اند، ولی اینها احتمالاً ناشی از جهش‌های متعدد هستند.

درمان اختلالات ارثی کارکرد پلاکت

رفع نشانه‌های خونریزی یا پیش‌گیری از خونریزی در بیمارانِ با سوء کارکرد شدید غالباً نیازمند تزریق پلاکت هستند. با محدود کردن میزان برخورد با پلاکت و استفاده از پلاکت‌هایی که قبل از ذخیره‌سازی از سلول‌های سفید جدا شده‌اند برای تزریق، مراقبت به عمل می‌آید تا خطر آلوایمونیزاسیون کاهش یابد. اختلالات پلاکتیِ همراه با نشانه‌های خفیف‌تر خونریزی غالباً به دسموپرسین [۱-دِآمینو-۸-D-آرژینین وازوپرسین (DDAVP)] پاسخ می‌دهند. DDAVP سطح VWF و FVIII پلاسما را افزایش می‌دهد، و ممکن است که بر کارکرد پلاکت نیز تأثیر مستقیم داشته باشد. به ویژه برای نشانه‌های خونریزی مخاطی، درمان ضدّ فیبرینولیز (اسید اپسیلون - آمینوکاپروئیک یا اسید ترانگزامیک) به تنهایی یا همراه با DDAVP یا درمان پلاکتی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

اختلالات اکتسابی کارکرد پلاکت سوء کارکرد اکتسابی پلاکت شایع است و معمولاً بر اثر مصرف داروها پدید می‌آید، چه به صورت عمدی (مثلاً، با درمان ضدّ پلاکت)، و چه به صورت غیرعمدی (مثلاً، با دوز بالای پنی‌سیلین‌ها). سوءکارکرد اکتسابی پلاکت در اورمی، و احتمالاً تحت تأثیر عوامل مختلف، ایجاد می‌شود، ولی نتیجهٔ حاصله عبارت از نقص در روند اتصال و فعال‌شدگی [پلاکت] است. نقص پلاکتی بیش از همه از طریق دیالیز بهبود می‌یابد، اما افزایش هماتوکریت تا ۳۲-۲۷٪، تجویز DDAVP (۰/۳μg/kg)، یا کاربرد استروژن‌های کونژوگه نیز می‌توانند موجب بهبود آن شوند. سوء کارکرد پلاکت همچنین بر اثر [عمل] بای‌پس قلبی ـ ریوی پدید می‌آید که علت آن تأثیر مسیر ساختگی بر پلاکت‌ها است، و نشانه‌های خونریزی به تزریق پلاکت پاسخ می‌دهند. سوءکارکرد پلاکت که در اختلالات هماتولوژیک زمینه‌ای دیده می‌شود، می‌تواند ناشی از تداخل (مداخلهٔ) غیراختصاصی توسط پاراپروتئین‌های موجود در جریان خون یا نقائص ذاتی (درونی) پلاکت در سندرم‌های میلوپرولیفراتیو و میلودیسپلاستیک باشد.

بیماری فون‌ویلبراند

VWD شایع‌ترین اختلال خونریزی دهندهٔ ارثی است. داده‌های آزمایشگاهی میزان شیوع آن را تقریباً ۱٪ برآورد می‌کنند، اما داده‌های حاصل از افراد علامت‌دار دلالت بر آن دارند که میزان فوق به ۰/۱٪ جمعیت نزدیکتر است. VWF دو نقش بر عهده دارد: (۱) به عنوان مولکول اتصالی (چسبندگی) اصلی که پلاکت را به بافتِ زیرآندوتلیالِ در معرض قرار گرفته[4] افسار می‌زند و می‌پیوندد؛ و (۲) به عنوان

1- Glanzmann's thrombasthenia

2- storage pool disorder

3- Hermansky-Pudlak syn.

۴- exposed: ناپوشیده

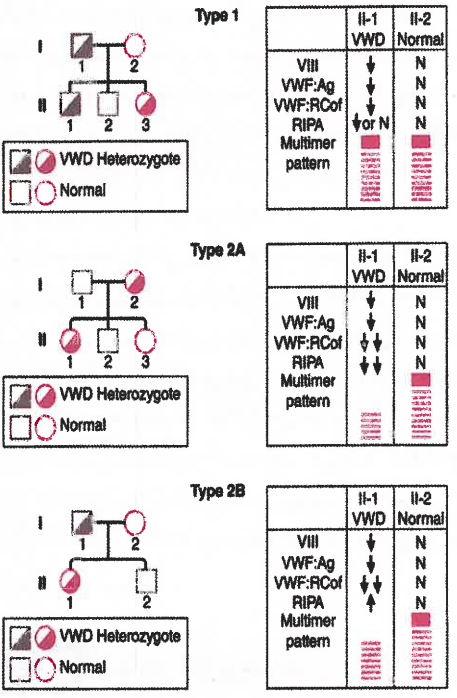
گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۱۴۰ تشخیص آزمایشگاهی بیماری فون‌ویلبراند

نوع	aPTT	آنتی‌ژن VWF	فعالیت VWF	فعالیت فاکتور VIII	بسپار
۱	طبیعی یا ↑	↓	↓	↓	توزیع طبیعی، مقدارش کم شده
۲A	طبیعی یا ↑	↓	↓↓	↓	فقدان بسپارهای با وزن مولکولی متوسط و بالا
۲B[a]	طبیعی یا ↑	↓	↓↓	↓	فقدان بسپارهای با وزن مولکولی بالا
۲M	طبیعی یا ↑	↓	↓↓	↓	توزیع طبیعی، مقدارش کم شده
۲N	↑↑	طبیعی یا ↓[b]	طبیعی یا ↓[b]	↓↓	توزیع طبیعی
۳	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	غایب

a. معمولاً تعداد پلاکت‌ها نیز کاهش یافته است.

b. فاکتور VIII در نوع ۲N در حالت هموزیگوت خیلی پایین و در حالت هتروزیگوت فقط در همراهی با بیماری فون ویلبراند نوع ۱ دیده می‌شود.



شکل ۵-۱۴۰. الگوی توارث و یافته‌های آزمایشگاهی در بیماری فون‌ویلبراند. بررسی کارکرد پلاکتی شامل یک بررسی انعقادی اتصال فاکتور VIII و حمل آن توسط فاکتور ویلبراند (VWF)، می‌باشد که مخفف آن VIII است؛ بررسی به روش ایمنی پروتئین VWF کل (VWF:Ag)؛ بررسی زیستی جهت توانایی پلاسمای بیمار برای ایجاد آگلوتیناسیون پلاکت‌های طبیعی که توسط ریستوستین القا می‌گردد (VWF:RCOF)؛ و القای تجمع پلاکتی بیمار توسط ریستوستین، که مخفف آن RIPA می‌باشد. الگوی مولتیمر نوارهای پروتئینی را نشان می‌دهد که وقتی پلاسما در ژل پلی‌آکریلامید الکتروفورز می‌شود وجود دارند. ستون‌های ۱-۱۱ و ۲-۱۱ به فنوتیپ‌های نسل دوم اشاره می‌کنند.

پروتئین اتصالی برای FVIII، که موجب طولانی شدن قابل توجه نیمه‌عمر FVIII در جریان خون می‌شود. کارکرد VWF در چسباندن پلاکت‌ها به شدت وابسته به وجود مولتی‌مرهای بزرگ VWF است، در حالی که اتصال FVIII این گونه نیست. بیشتر نشانه‌های VWF "شبه پلاکت" هستند، به جز در VWD شدیدتر هنگامی که میزان FVIII آنقدر پایین است که نشانه‌هایی مشابه آنچه در کمبود فاکتور VIII (هموفیلی A) دیده می‌شود ایجاد می‌کند.

VWD به ۳ گونهٔ اصلی تقسیم شده است، و گونهٔ ۲ دارای ۴ زیرگونه است (شکل ۵-۱۴۰ و جدول ۲-۱۴۰). بیماری نوع ۱ به مراتب شایع ترین نوع VWD است (و به موازات آن کاهشی در پروتئین VWF، کارکرد VWF، و سطوح FVIII یافت می‌شود)، به نحوی که دست‌کم ۸۰٪ موارد بیماری را در بر می‌گیرد. بیماران عمدتاً دارای خونریزی مخاطی هستند، اگرچه خونریزی پس از عمل جراحی نیز می تواند دیده شود. نشانه‌های خونریزی در دوران شیرخوارگی بسیار نادرند و معمولاً بعداً در دوران کودکی به صورت کبودشدگی بیش از حد و خونریزی از بینی بروز می‌کنند. از آنجا که این نشانه‌ها غالباً در دوران کودکی پدید می‌آیند، پزشک باید توجه ویژه‌ای به کبودشدگی در مناطقی که احتمال ندارد در معرض ضربه قرار بگیرند و/یا خونریزی طولانی‌مدت از بینی که مستلزم مراقبت طبی است، داشته باشد. منوراژی یک تظاهر شایع VWD است. در موارد خونریزی قاعدگی که موجب کم‌خونی شده است، باید ارزیابی از نظر VWD و، در صورت منفی بودن نتیجه، اختلالات کارکرد پلاکت صورت گیرد. در بیشتر موارد VWD نوع ۱ خفیف نخستین بار هنگام کشیدن

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

دندان، به ویژه دندان عقل، یا عمل برداشت لوزه[1] خود را نشان می‌دهد.

همهٔ بیمارانِ با سطح پایین VWF نشانه‌های خونریزی ندارند. این که آیا بیماران خونریزی خواهند داشت یا خیر بستگی به توازن (تعادل) هِموستازی کلّی که به ارث برده‌اند و نیز تأثیرات محیطی و نوع چالش‌های هموستازی که از سر می‌گذرانند، دارد. اگرچه نحوهٔ توارث VWD اتوزومی است، اما بسیاری از عوامل بر سطح VWF و نشانه‌های خونریزی هر دو تأثیر دارند. همهٔ این عوامل مشخص نشده‌اند، اما برخی از آنها عبارتند از گروه خون، وضعیت هورمون‌های تیروئید، نژاد، فشار روانی (استرس)، فعالیت بدنی (ورزش)، و تأثیرات هورمونی (هم درونزاد و هم برونزاد). میزان پروتئین VWF در بیمارانِ با گروه خونی O تقریباً نصف آن در بیمارانِ با گروه خونی AB است؛ در حقیقت، محدودهٔ طبیعی برای بیمارانِ با گروه خونی O با محدوده‌ای که معمولاً برای VWD جنبهٔ تشخیصی دارد، همپوشانی دارد. کاهش خفیف میزان VWF احتمالاً باید بیشتر یک عامل خطر برای خونریزی در نظر گرفته شود تا یک بیماری واقعی.

بیمارانِ مبتلا به VWD نوع ۲ دارای نقائص کارکردی هستند؛ بنابراین، اندازه‌گیری آنتی‌ژن VWF برتری بسیاری بر آزمون کارکرد [فاکتور] دارد. در انواع ۲A، ۲B، و ۲M، فعالیت VWF اتصالی به کلاژن و/یا پلاکت کاهش می‌یابد. در VWD نوع ۲A، اختلال کارکرد ناشی از افزایش استعداد نسبت به تجزیه توسط ADAMTS13 (که موجب از دست رفتن مولتی‌مرهای با وزن مولکولی [MW] متوسط و بالا می‌شود)، یا کاهش ترشح این مولتی‌مرها توسط سلول است. VWD نوع ۲B ناشی از جهش‌های کارکردزایی[2] است که موجب افزایش اتصال خودبه‌خود VWF به پلاکت‌ها در جریان خون، همراه با پاکسازی بعدی این مجموعه توسط دستگاه رتیکولوآندوتلیال می‌شوند. VWF حاصله در پلاسمای بیمار فاقد مولتی‌مرهایی است که بالاترین وزن مولکولی را دارند، و شمار پلاکت‌ها معمولاً تاحدی کاهش می‌یابد. نوع ۲M حاصل گروهی از جهش‌ها است که موجب سوءکارکرد مولکول می‌شوند اما بر ساختمان مولتی‌مر تأثیر ندارند.

VWD نوع ۲N نشانگر جهش‌هایی در VWF است که جلوی [روند] اتصال FVIII را می‌گیرند. از آنجا که FVIII از طریق اتصال به VWF تثبیت و پایدار می‌شود، FVIII در بیمارانِ مبتلا به VWD نوع ۲N نیمه‌عمر بسیار کوتاهی دارد، و میزان FVIII کاهش قابل توجهی پیدا می‌کند. این حالت گاه هموفیلی اتوزومی خوانده می‌شود. VWD نوع ۳، یا VWD شدید، بیمارانی را توصیف می‌کند که عملاً فاقد آنتی‌ژن VWF هستند (معمولاً کمتر از ۱۰٪). این بیماران دارای نشانه‌های مخاطی و مفصلی پس از عمل جراحی و نیز سایر نشانه‌های خونریزی هستند. برخی از بیمارانِ مبتلا به VWD نوع ۳، به ویژه آنانی که دارای حذف‌شدگی‌های[3] بزرگی در ژن VWF هستند، در خطر پیدایش آنتی‌بادی‌های ضدّ VWF تزریق‌شده قرار دارند.

VWD اکتسابی اختلالی نادر است که بیشتر در بیمارانی دیده می‌شود که مبتلا به اختلالات لنفوپرولیفراتیو زمینه‌ای - شامل گاموپاتی‌های تک‌دودمانی با اهمیت نامشخص (MGUS)، میلوم مولتیپل، و ماکروگلوبولینمی والدنشتروم - هستند. این اختلال بیشتر در صورت وجود MGUS دیده می‌شود و در بیماران (به ویژه بیماران مسنِ) با شروع جدید نشانه‌های خونریزی مخاطی شدید باید مورد ظن باشد. شواهد آزمایشگاهی VWD اکتسابی در برخی مبتلایان به بیماری دریچه‌ای آئورت وجود دارد.

سندرم هیده[4] (تنگی آئورت همراه با خونریزی گوارشی) به وجود آنژیودیسپلازی جهاز گوارشی در بیمارانِ مبتلا به تنگی آئورت نسبت داده می‌شود. اما با این حال، به نظر می‌رسد که فشار برشیِ وارد بر خون حین عبور از دریچهٔ تنگ آئورت باعث ایجاد تغییر در VWF می‌شود و آن را نسبت به پروتئازهای سرم حساس و آسیب‌پذیر می‌کند. در نتیجه، آشکال مولتی‌مری بزرگ از دست می‌روند که موجب ایجاد یک VWD نوع ۲ اکتسابی می‌شود، اما با تعویض دریچهٔ تنگ بازگشت می‌یابند.

درمان بیماری فون‌ویلبراند

سنگ‌بنای درمان VWD نوع ۱ عبارت از DDAVP (دسموپرسین) است، که موجب رهایی VWF و FVIII از ذخایر آندوتلیال می‌شود. DDAVP را می‌توان به صورت درون وریدی یا از طریق اسپری درون بینی با غلظت بالا (۱/۵mg/mL) تجویز کرد. اوج فعالیت آن در صورت تجویز از طریق درون وریدی تقریباً ۳۰ دقیقه، و از طریق درون بینی ۲ ساعت است. دوز معمول آن ۰/۳μg/kg

1- tonsillectomy
2- gain of function mutations
3. deletions
4- Heyde's syn.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

درون وریدی یا ۲ افشانه (یکی در هر سوراخ بینی) برای بیمارانِ با وزن <۵۰kg (۱ افشانه برای بیمارانِ با وزن >۵۰kg) است. توصیه می‌شود که بیمارانِ مبتلا به VWD با DDAVP مورد آزمایش قرار گیرند تا پاسخ آنها [به درمان] پیش از مصرف دارو ارزیابی گردد. در بیمارانی که پاسخ مطلوبی می‌دهند (افزایش میزان [فاکتور] در حدّ ۴-۲ برابر)، از این دارو می‌توان برای اقداماتی[1] که با میزان خفیف تا متوسط خطر خونریزی همراهند استفاده کرد. بسته به اقدام (عمل) مربوطه، دوزهای اضافی ممکن است مورد نیاز باشند؛ این دارو معمولاً هر ۲۴-۱۲ ساعت تجویز می‌شود. دوزهای کم‌شمارتر می‌توانند موجب تاکی‌فیلاکسی[2] کمتری شوند، که هنگامی روی می‌دهد که ساخت [فاکتور] نتواند ذخایر آزادشده را بازسازی و جبران کند. اثر جانبی اصلی DDAVP هیپوناترمی بر اثر کاهش میزان پاکسازی[3] آب خالص (آزاد) است. این حالت بیشتر در افراد بسیار جوان و بسیار مسن روی می‌دهد، ولی محدودیت مصرف مایعات باید برای کلیهٔ بیماران در ۲۴ ساعت نخست پس از هر دوز توصیه شود.

برخی از بیمارانِ مبتلا به VWD نوع ۲A و ۲M به DDAVP پاسخ می‌دهند، به نحوی که آن را می‌توان برای اقدامات (اعمال) جزئی و کوچک مورد استفاده قرار داد. برای سایر زیرگونه‌ها، برای بیماری نوع ۳، و برای اقدامات بزرگ و عمده که نیازمند دوره‌های طولانی‌تر هموستاز طبیعی هستند، جایگزینی VWF را می‌توان تجویز کرد. تصور می‌شود که عصاره‌های فاکتور [انعقادی] حاوی VWF که ویروس‌هایشان غیرفعال شده‌اند، از کرایوپرسیپیتا[4] به عنوان فرآوردهٔ جایگزین خطر کمتری در بر دارند.

درمان ضدّ فیبرینولیز، با استفاده از اسید اپسیلون - آمینوکاپروئیک یا اسید ترانگزامیک، درمانی بااهمیت (چه به تنهایی و چه به صورت درمان کمکی و جنبی)، به ویژه برای پیش‌گیری از یا درمان خونریزی مخاطی است. این داروها به خصوص در پروفیلاکسی جهت اقدامات دندان‌پزشکی سودمندند، و از DDAVP برای کشیدن دندان و عمل جراحی لوزه‌برداری، منوراژی، و اقدامات مربوط به پروستات استفاده می‌شود. مصرف این داروها در صورت وجود خونریزی بخش فوقانی جهاز ادراری ممنوع است (به دلیل خطر انسداد حالب).

اختلالات دیوارهٔ رگ

دیوارهٔ رگ بخشی از ساختار هموستاز است، و تفکیک (جداسازی) یک فاز مایع جنبهٔ ساختگی دارد[5]، به ویژه در اختلالاتی مانند TTP یا HIT که آندوتلیوم را نیز آشکارا مبتلا می‌کنند. التهابِ محدود به دیوارهٔ رگ (مانند واسکولیت)، یا اختلالات ارثی بافت همبند ناهنجاری‌های ذاتی و لاینفک دیوارهٔ رگ هستند.

اختلالات متابولیک و التهابی اختلالات تب‌دار حاد می‌توانند منجر به آسیب عروقی شوند. این حالت می‌تواند ناشی از کمپلکس‌های ایمنیِ محتوی آنتی‌ژن‌های ویروسی یا خود ویروس‌ها باشد. برخی از پاتوژن‌های خاص، مانند ریکتزیاهای مولد تب منقوط کوههای راکی، در سلول‌های آندوتلیال همانندسازی می‌کنند و به آنها آسیب می‌رسانند. پورپورای عروقی می‌تواند در بیمارانِ مبتلا به گاموپاتی‌های چنددودمانی اما شایع‌تر از آن در مبتلایان به گاموپاتی‌های تک‌دودمانی (شامل ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، میلوم مولتیپل، و کرایوگلوبولینمی) روی دهد. در بیمارانِ مبتلا به کرایوگلوبولینمی مختلط، بر اثر آسیب دیوارهٔ رگ با میانجی‌گری کمپلکس ایمنی، یک راش ماکولی - پاپولی گسترده‌تر پدید می‌آید.

بیمارانِ مبتلا به اسکوروی (کمبود ویتامین C) اپیزودهای دردناکی از خونریزی اطراف فولیکولی در پوست و نیز نشانه‌های خونریزی سیستمیک‌تر (عمومی‌تر) پیدا می‌کنند. ویتامین C برای ساخت هیدروکسی‌پرولین (یک جزء ضروری کلاژن) لازم است. بیمارانِ مبتلا به سندرم کوشینگ یا آنانی که تحت درمان درازمدت با گلوکوکورتیکوئید قرار دارند، بر اثر آتروفی بافت همبند پشتیبان دچار خونریزی پوستی می‌شوند و به آسانی کبودشدگی پیدا می‌کنند. پدیدهٔ مشابهی در افراد مسن دیده می‌شود، که در آنان به دنبال یک ضربهٔ خفیف خون به صورت سطحی زیر اپی‌درم پخش می‌شود. این حالت پورپورای ناشی از پیری[6] نام دارد، و بیشتر در پوستی یافت می‌شود که قبلاً بر اثر قرارگیری در معرض آفتاب آسیب دیده است.

1- procedures
2- tachyfylaxis
3- clearance
4- cryoprecipitate
۵- منظور آن است که جداسازی خون (فاز مایع) از دیوارهٔ رگ یک تقسیم‌بندی ساختگی است ـ مترجم.
6- senile purpura

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

پورپورای هنوخ ـ شوئن‌لاین، یا آنافیلاکتوئید، یک نوع مشخص (مجزا) و خودمحدودشوندهٔ واسکولیت است که در کودکان و نوجوانان پدید می‌آید. بیماران دارای یک واکنش التهابی حاد با حضور IgA و اجزای کمپلمان در مویرگ‌ها، بافت‌های مزانژیال، و شریانچه‌های کوچک هستند، که موجب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها و خونریزی متمرکز (لوکالیزه) می‌شود. اغلب پیش از پیدایش این سندرم یک عفونت مجاری تنفسی فوقانی (غالباً همراه با فارنژیت استرپتوکوکی) وجود دارد، یا این که حساسیت‌های دارویی یا غذایی آغازگر آن هستند. بیماران یک راش پورپورایی روی سطوح اکستانسور بازو و ساق پا (معمولاً همراه با پلی‌آرترآلژی یا آرتریت، درد شکم، و هماچوری بر اثر گلومرولونفریت کانونی) پیدا می‌کنند. همهٔ آزمون‌های انعقادی طبیعی هستند، اما ممکن است اختلال کلیوی پدید آید. گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند نشانه‌های بیماری را برطرف کنند، اما بر سیر آن تأثیری ندارند.

اختلالات ارثی دیوارهٔ رگ بیمارانِ مبتلا به اختلالات ارثی ماتریکس بافت همبند، مانند سندرم مارفان، سندرم اهلرز ـ دانلوس، و پسودوگزانتوم الاستیکوم، غالباً به آسانی دچار خون‌مردگی (کبودشدگی) می‌شوند. ناهنجاری‌های ارثی رگها می‌توانند موجب افزایش خونریزی شوند. این حالت در تلانژکتازی خونریز ارثی (HHT[1]، یا بیماری اوسلر ـ وِبر ـ راندو) به وضوح دیده می‌شود؛ در بیماری اخیر مویرگ‌های تلانژکتاتیک غیرطبیعی موجب اپیزودهای مکرر خونریزی (عمدتاً از بینی و دستگاه گوارش) می‌شوند. مالفورماسیون شریانی – وریدی (AVM) در ریه، مغز، و کبد نیز ممکن است در HHT پدید آید. تلانژکتازی را اغلب می‌توان روی مخاط دهان و بینی مشاهده کرد. علائم و نشانه‌ها با گذشت زمان ایجاد می‌شوند. اپیستاکسی به‌طور متوسط در سن ۱۲ سالگی شروع می‌شود و در بیش از ۹۰ درصد افراد مبتلا در میانسالی رخ می‌دهد. دو ژن که در پاتوژنز [این بیماری] دخالت دارند عبارتند از *eng* (آندوگلین[2]) روی کروموزوم ۹q۳۳-۳۴ (به اصطلاح HHT نوع ۱)، که در ۴۰٪ موارد با AVM ریوی همراه است؛ و *alk1* (کیناز شمارهٔ ۱ شبه گیرندهٔ آکتیوین) روی کروموزوم ۱۲q۱۳، که در آن خطر AVM ریوی بسیار پایین‌تر است.

۱۴۱ اختلالات انعقادی

Valder R. Arruda, Katherine A. High

کمبودهای فاکتورهای انعقادی قرن‌ها است که شناخته شده‌اند. در بیمارانِ مبتلا به کمبودهای فاکتورهای انعقادی ارثی پلاسما در تمام عمر اپیزودهای راجعهٔ خونریزی درون مفاصل، عضلات، و فضاهای بسته (چه به صورت خودبه‌خود و چه به دنبال یک جراحت) دیده می‌شوند. شایع‌ترین کمبودهای ارثی فاکتورها هموفیلی‌ها هستند؛ اینها بیماری‌های وابسته به X ناشی از کمبود فاکتور VIII (F) (هموفیلی A) یا فاکتور IX (FIX، هموفیلی B) هستند. اختلالات خونریزی‌دهندهٔ نادر مادرزادی ناشی از کمبود سایر فاکتورها، شامل FII (پروترومبین)، FV، FVII، FX، FXI، FXIII، و فیبرینوژن معمولاً به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند (جدول ۱-۱۴۱). پیشرفت‌های حاصله در تعیین اساس مولکولی کمبودهای فاکتورهای انعقادی به درک بهتر فنوتیپ‌های بیماری کمک کرده‌اند و می‌توانند از طریق ایجاد مولکول‌های کوچک، پروتئین‌های نوترکیب، یا درمان‌های مبتنی بر سلول و ژن رویکردهای درمانی هدفمندتری را در اختیار بگذارند.

آزمون‌های هموستازی معمول و پر کاربرد امکان غربالگری[3] اولیه برای فعالیت فاکتورهای انعقادی را فراهم می‌کنند (شکل ۱-۱۴۱)، و فنوتیپ بیماری غالباً با میزان فعالیت [فاکتور] انعقادی همبستگی دارد. ناهنجاری منفرد زمان پروترومبین (PT) بر کمبود FVII دلالت دارد، در حالی که طولانی شدن زمان ترومبوپلاستین ناقص فعال‌شده (aPTT[4]) در بیشتر موارد نشانگر هموفیلی یا کمبود FXI است (شکل ۱-۱۴۱). طولانی‌شدن هم PT و هم aPTT بر کمبود FV، FX، FII، یا ناهنجاری‌های فیبرینوژن دلالت دارد. افزودن فاکتورِ کمبودیافته به پلاسمای فرد با دوزهای مختلف زمان‌های انعقادی ناهنجار را اصلاح خواهد کرد؛ نتیجه به‌صورت درصدی از فعالیتی که در افراد طبیعی مشاهده می‌شود، بیان می‌گردد.

1- hereditary hemorrhagic telangiectasia
2- endoglin
3- screening
4- activated partial thromboplastin time

جدول ۱-۱۴۱ ویژگی‌های ژنتیکی و آزمایشگاهی اختلالات ارثی انعقاد

کمبود فاکتور انعقادی	نحوهٔ توارث	میزان شیوع در جمعیت عمومی	ناهنجاری آزمایشگاهی[a] aPTT	PT	TT	حداقل سطح هموستازی	درمان	نیمه عمر پلاسمایی
فیبرینوژن	AR	۱ در ۱,۰۰۰,۰۰۰	+	+	+	۱۰۰mg/dL	کرایوپرسیپیتا	۴-۲ روز
پروترومبین	AR	۱ در ۲,۰۰۰,۰۰۰	+	+	-	٪۳۰-۲۰	PCC/FFPها	۴-۳ روز
فاکتور V	AR	۱ در ۱,۰۰۰,۰۰۰	-/+	+/-	-	٪۲۰-۱۵	FFP	۳۶ ساعت
فاکتور VII	AR	۱ در ۵۰۰,۰۰۰	-	+	-	٪۲۰-۱۵	PCC/FFPها	۶-۴ ساعت
فاکتور VIII	وابسته به X	۱ در ۵,۰۰۰	+	-	-	٪۳۰	عصاره‌های FVIII	۱۲-۸ ساعت
فاکتور IX	وابسته به X	۱ در ۳۰,۰۰۰	+	-	-	٪۳۰	عصاره‌های FIX	۲۴-۱۸ ساعت
فاکتور X	AR	۱ در ۱,۰۰۰,۰۰۰	-/+	+/-	-	٪۲۰-۱۵	PCC/FFPها	۶۰-۴۰ ساعت
فاکتور XI	AR	۱ در ۱,۰۰۰,۰۰۰	+	-	-	٪۲۰-۱۵	FFP	۷۰-۴۰ ساعت
فاکتور XII	AR	نامشخص	+	-	-	b	b	۶۰ ساعت
HK	AR	نامشخص	+	-	-	b	b	۱۵۰ ساعت
پره کالیکرئین	AR	نامشخص	+	-	-	b	b	۳۵ ساعت
فاکتور XIII	AR	۱ در ۲,۰۰۰,۰۰۰	-	-	-/+	٪۵-۲	کرایوپرسیپیتا/ کنسانتره فاکتور FXIII	۱۴-۱۱ روز

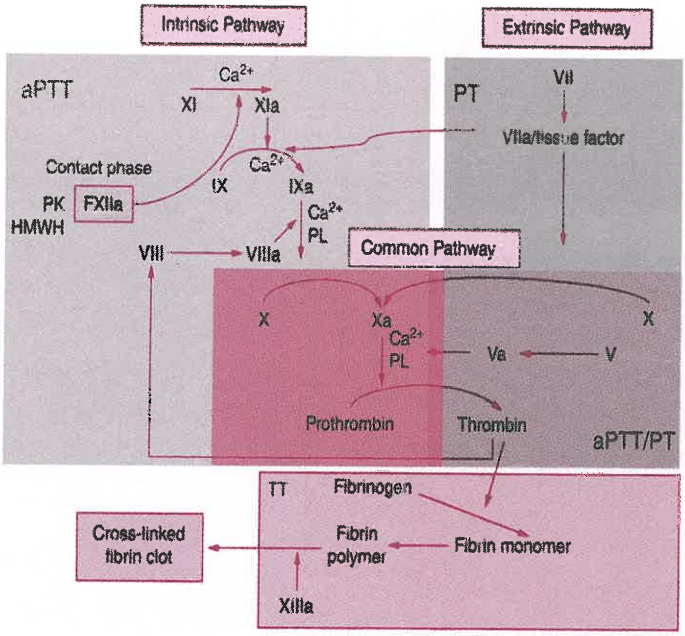
a. میزان‌ها درون محدودهٔ طبیعی (-) یا افزایش‌یافته (+)

b. خطر خونریزی وجود ندارد، و درمان نیز لزوم ندارد.

اختصارات: HK، کینینوژنِ با وزن مولکولی بالا؛ AR، اتوزومی مغلوب؛ aPTT، زمان ترومبوپلاستین ناقصِ فعال‌شده؛ PT، زمان پروترومبین؛ TT، زمان ترومبین؛ FFP، پلاسمای منجمد تازه؛ PCC، عصارهٔ کمپلکس پروترومبین.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۴۱. آبشار انعقاد و ارزیابی آزمایشگاهی کمبود فاکتور انعقادی از طریق زمان ترومبوپلاستین ناقصِ فعال‌شده (aPTT)، زمان پروترومبین (PT)، و زمان ترومبین (TT).

کمبودهای اکتسابی فاکتورهای انعقادی پلاسما از اختلالات مادرزادی شایع‌ترند؛ شایعترین اختلالات عبارتند از زمینه خونریزی‌دهنده در بیماری کبدی، انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC)، وکمبود ویتامین K. در این اختلالات، انعقاد خون بر اثر کمبود بیش از یک فاکتور انعقادی مختل می‌شود، و اپیزودهای خونریزی ناشی از اختلال هموستاز اولیه (مثلاً، برهم‌کنش‌های پلاکت و دیوارهٔ رگ) و ثانویه (انعقادی) هر دو هستند.

پیدایش آنتی‌بادی‌های ضدّ پروتئین‌های انعقادی پلاسما، که از نظر بالینی مهارگر[1] خوانده می‌شوند، اختلال نسبتاً نادری است که در بیشتر موارد بیمارانِ مبتلا به هموفیلی A یا B یا کمبود FXI را که جهت مهار اپیزودهای خونریزی دوزهای مکرر پروتئینِ کمبودیافته را دریافت می‌کند، مبتلا می‌کند. مهارگرها در افرادِ فاقد کمبود ژنتیکیِ فاکتورهای انعقادی نیز پدید می‌آیند (برای نمونه، در دوران پس از آبستنی، به عنوان تظاهری از بیماری زمینه‌ای خودایمن یا نئوپلاسمی، یا به صورت نهانزاد[2]). موارد نادری از [پیدایش] مهارگرهای ضدّ ترومبین یا FV در بیمارانی که در جراحی‌های پیچیده به عنوان یک داروی موضعی هموستازی پماد ترومبین گاوی دریافت می‌کنند، گزارش شده‌اند. تشخیص مهارگرها براساس همان آزمون‌هایی قرار دارد که برای تشخیص کمبودهای ارثی فاکتورهای انعقادی پلاسما مورد استفاده قرار می‌گیرند. با این حال، افزودن پروتئینِ کمبودیافته به پلاسمای فردی که واجد یک مهارگر است، نتیجهٔ غیرطبیعی آزمون‌های aPTT و/یا PT را اصلاح نخواهد کرد (به نام آزمون‌های مخلوط کردن [mixing] شناخته می‌شود). این نکته تفاوت آزمایشگاهی اصلی میان کمبودها و وجود مهارگر است. جهت تعیین میزان ویژگی[3] مهارگر و عیار آن آزمون‌های دیگری مورد نیازند.

درمان این اختلالات خونریزی‌دهنده غالباً مستلزم جایگزینی پروتئین ناقص با استفاده از فرآورده‌های نوترکیب یا خالص‌شدهٔ مشتق از پلاسما یا پلاسمای تازهٔ منجمد[4] است. بنابراین، جهت مراقبت بهینه از بیمار بدون قراردهی غیرضروری او در معرض بیماری‌های منتقله از راه خون، رسیدن به تشخیص درست ضرورت دارد.

هموفیلی

بیماریزایی و تظاهرات بالینی

هموفیلی یک بیماری خونریزی‌دهندهٔ وابسته به X مغلوب بر اثر جهش در ژن *F8* (هموفیلی A یا هموفیلی کلاسیک) یا ژن *F9* (هموفیلی B) است. این بیماری مردان را به نسبت ۱ به ۱۰,۰۰۰ در سرتاسر جهان و در کلیهٔ گروه‌های نژادی مبتلا

1- inhibitor
2- idiopathic
3- specificity
4- fresh frozen plasma

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

می‌کند؛ هموفیلی A ۸۰٪ کلیهٔ موارد را در بر می‌گیرد. مردان مبتلا دارای بیماری بالینی هستند؛ زنان، که حامل یک ژن جهش‌یافتهٔ منفرد هستند، معمولاً بدون نشانه‌اند. در تقریباً ۳۰٪ موارد سابقهٔ خانوادگی بیماری وجود ندارد. در این موارد، ۸۰٪ مادران حامل آلل جهش‌یافتهٔ نوظهور[1] هستند. بیش از ۵۰۰ جهش متفاوت به ترتیب در ژن‌های *F8* یا *F9* مشخص شده‌اند. بیماران هموفیلی A یا B یکی از شایع‌ترین جهش‌های هموفیلی A ناشی از یک وارونگی (معکوس‌شدگی[2]) سکانس اینترون ۲۲ است، که در ۴۰٪ موارد هموفیلی A شدید وجود دارد. پیشرفت‌های حاصله در تشخیص مولکولی هم‌اکنون امکان تعیین دقیق هویت جهش‌ها و تشخیص دقیق زنان حامل ژن هموفیلی در خانواده‌های مبتلا را فراهم کرده‌اند.

هموفیلی A و هموفیلی B از نظر بالینی از هم قابل تمایز نیستند. فنوتیپ بیماری با فعالیت باقی‌ماندهٔ FVIII یا FIX همبستگی دارد و به آشکال شدید (<۱٪)، متوسط (۵-۱٪)، یا خفیف (۳۰-۶٪) قابل تقسیم است. در آشکال شدید و متوسط، بیماری با اپیزودهای خونریزی درون مفاصل (همارتروزها)، بافت‌های نرم، و عضلات به دنبال ضربات خفیف یا حتّی به صورت خودبه‌خود مشخص می‌شود. بیمارانِ مبتلا به بیماری خفیف خونریزی نادر و ناشایعی را تجربه می‌کنند که معمولاً ثانوی به ضربه است. در بیمارانی که نزد آنان فعالیت باقی‌ماندهٔ FVIII یا FIX بیش از ۲۵٪ میزان طبیعی است، بیماری فقط از روی خونریزی به دنبال ضربات شدید یا در خلال آزمون‌های آزمایشگاهی روزمره پیش از عمل جراحی کشف می‌شود. نوعاً، آزمون‌های عمومی و متداول انعقادی نشانگر فقط طولانی شدن منفرد سنجهٔ aPTT هستند. در بیمارانِ مبتلا به هموفیلی زمان‌های خونریزی[3] و شمارش پلاکت‌ها طبیعی هستند. تشخیص پس از تعیین اختصاصی فعالیت انعقادی FVIII یا FIX به عمل می‌آید.

در اوایل زندگی، خونریزی ممکن است پس از ختنه یا در موارد نادر به صورت خونریزی‌های درون جمجمه‌ای بروز کند. هنگامی که کودکان شروع به راه رفتن یا خزیدن می‌کنند، بیماری بارزتر می‌شود. در شکل شدید [بیماری]، شایع‌ترین تظاهرات خونریزی همارتروزهای راجعه هستند، که می‌توانند هر مفصلی را مبتلا کنند اما عمدتاً در زانو، آرنج، مچ پا، شانه، و هیپ پدید می‌آیند. همارتروزهای حاد دردناک هستند، و علائم بالینی عبارتند از قرمزی و تورم موضعی. جهت اجتناب از درد، بیمار ممکن است یک وضعیت [بدنی] ثابت به خود بگیرد، که در نهایت به همکشی‌های[4] عضلانی می‌انجامد. در کودکان بسیار کم سن و سال که قادر به برقراری ارتباط کلامی نیستند، ناآرامی (بی‌قراری) و فقدان حرکت مفصل مبتلا دیده می‌شوند. همارتروزهای مزمن ناتوان‌کننده هستند، و در آنها ضخیم‌شدگی سینوویال و سینوویت در پاسخ به وجود خون درون مفصل یافت می‌شوند. به دنبال صدمه‌دیدن یک مفصل، اپیزودهای راجعهٔ خونریزی موجب ایجاد "مفصل هدف"[5] (که از نظر بالینی تشخیص داده می‌شود[6]) می‌گردند، که سپس چرخهٔ معیوبی از خونریزی ایجاد می‌کند و به دفرمیتی[7] پیشروندهٔ مفصل می‌انجامد که در موارد شدید و وخیم نیازمند جراحی به عنوان تنها گزینهٔ درمانی است. هماتوم درون عضلهٔ بخش‌های دیستال اندام‌ها ممکن است موجب وارد آمدن فشار از خارج بر شریان‌ها، وریدها، یا اعصاب گردد، که می‌تواند به یک سندرم کمپارتمان[8] تبدیل شود.

خونریزی درون فضاهای حلق دهانی (اوروفارنکس)، دستگاه عصبی مرکزی، یا پشت صفاق تهدیدکنندهٔ زندگی و نیازمند درمان فوری است. در خونریزی‌های پشت‌صفاقی ممکن است مقدار زیادی خون تجمع یابد، به همراه تشکیل توده همراه با کلسیفیکاسیون و واکنش بافتی التهابی (سندرم تومور کاذب)؛ این خونریزی‌ها هم‌چنین می‌توانند موجب صدمه به عصب فمورال شوند. تومورهای کاذب هم‌چنین می‌توانند در استخوان‌ها، به ویژه استخوان‌های بلند اندام‌های تحتانی، شکل بگیرند. در میان بیماران مبتلا به هموفیلی هماچوری[9] شایع است (حتّی در غیاب پاتولوژی تناسلی ـ ادراری)، که غالباً خودمحدودشونده است و ممکن است به درمان خاصی نیاز نداشته باشد.

درمان هموفیلی

بدون درمان، بیمارانِ مبتلا به هموفیلی شدید امید به زندگی محدودی دارند. پیشرفت‌های حاصله در صنعت انقسام خون در خلال جنگ جهانی دوم موجب پی بردن به این نکته شدند که از پلاسما می‌توان جهت درمان هموفیلی

۱- de novo: تازه پدید آمده، اولیه

2- inversion

۳- bleeding times: زمان‌های خونروش

4- contractures

5- target joint

۶- یعنی یک وضعیت و نشانهٔ بالینی است – مترجم.

۷- از شکل افتادگی

8- compartment syn.

9- hematuria

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

استفاده کرد، اما حجم پلاسمای مورد نیاز جهت دست‌یابی به افزایش حتی خفیفِ میزان فاکتورهای در گردش کاربرد تزریق پلاسما به عنوان رویکردی جهت درمان بیماری را محدود می‌کند. کشف این نکته در دهۀ ۶۰ میلادی که بخش کرایوپرسیپیتای پلاسما از نظر FVIII غنی شده است، به اضافۀ خالص‌سازی نهایی FVIII و FIX از پلاسما، موجب پیدایش روش درمان از طریق تزریق در منزل با استفاده از عصاره‌های فاکتور در دهۀ ۷۰ میلادی شد. در دسترس قرارگیریِ عصاره‌های فاکتور موجب بهبود قابل‌ملاحظۀ امید به زندگی و کیفیت زندگی در افراد مبتلا به هموفیلی شدید شد. اما، آلودگی منبع خون به ویروس‌های هپاتیت و ـ بعداً ـ HIV موجب انتقال گستردۀ این عفونت‌های منتقله از راه خون در میان مبتلایان به هموفیلی شد؛ عوارض HIV و هپاتیت C هم‌اکنون در رأس علل مرگ در میان بزرگسالان آمریکاییِ مبتلا به هموفیلی شدید قرار دارند. ظهور مراحل غیرفعال‌سازی ویروس در تهیۀ فرآورده‌های مشتق از پلاسما در اواسط دهۀ ۸۰ میلادی خطر HIV و هپاتیت را به میزان زیادی کاهش داد، و با تولید موفقیت‌آمیز پروتئین‌های نوترکیب FVIII و FIX (که هر دو در دهۀ ۹۰ میلادی مجوز دریافت کردند) خطر فوق کاهش باز هم بیشتری یافت. به ندرت دیده می‌شود که بیمارانِ مبتلا به هموفیلی که پس از ۱۹۸۵ به دنیا آمده‌اند به هپاتیت یا HIV آلوده شده باشند، و در این افراد امید به زندگی در محدودۀ ۶۵ سالگی قرار دارد. در واقع از سال ۱۹۹۸، هیچ شواهدی از عفونت‌های جدید با ویروس هپاتیت یا HIV در بیمارانی که محصولات خونی استفاده کردند گزارش نشد.

درمان از طریق جایگزینی فاکتور را می‌توان در پاسخ به یک اپیزود خونریزی یا به صورت پیش‌گیرانه تدارک دید. تعریف پیش‌گیری اولیه عبارت است از راهبردی جهت حفظ سطح فاکتور انعقادیِ کمبودیافته در حدّ تقریباً ۱٪ یا بالاتر بر اساس یک اسلوب منظم و قاعده‌مند به منظور پیش‌گیری از خونریزی (به ویژه شروع همارتروزها). پسران مبتلا به هموفیلی که به طور منظم FVIII (۳ روز در هفته) یا FIX (۲ روز در هفته) به صورت تزریقی دریافت می‌کنند، می‌توانند بدون ناهنجاری‌های قابل تشخیص مفصلی به سن بلوغ برسند. به تدریج جایگزینی فاکتور پیشگیرانه در بیماران جوان رایج‌تر شده است. مراکز کنترل و پیشگیری بیماری گزارش کرد که ۵۱٪ از کودکان مبتلا به هموفیلی شدید که کمتر از ۶ سال داشتند و تحت پیش‌گیری قرار می‌گیرند در سال ۱۹۹۵ به‌طور قابل‌توجهی از ۳۳٪ فراتر رفته‌اند. اگرچه، هزینه بالا و مشکلات دستیابی به وریدهای محیطی در بیماران جوان و عفونت‌های بالقوه و خطرات ترومبوز کاتترهای ورید مرکزی طولانی‌مدت عوامل محدودکننده در بسیاری از بیماران هستند. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که پروفیلاکسی نیز در میان بالغین مبتلا به هموفیلی شدید در حال افزایش است.

نکات عمومی دربارۀ خونریزی‌ها در هموفیلی عبارتند از: (۱) لزوم شروع درمان به محض امکان، زیرا نشانه‌ها غالباً پیش از شواهد عینی خونریزی پدید می‌آیند؛ به دلیل کارآیی بیشتر مداخلۀ درمانی زودرس، نشانه‌های کلاسیک خونریزی درون مفصل در یک بیمار قابل اعتماد، سردردها، یا حوادث اتومبیل یا سایر حوادث، نیازمند جایگزینی فوری [فاکتور] و پژوهش‌های آزمایشگاهی بعدی هستند؛ و (۲) لزوم پرهیز از داروهایی که کارکرد پلاکت را مختل می‌کنند، مانند آسپیرین یا داروهای حاوی آسپیرین؛ برای مهار درد، داروهایی مانند ایبوپروفن یا پروپوکسی‌فن ترجیح داده می‌شوند. دوز فاکتور VIII و فاکتور IX برحسب واحد بیان می‌شود. یک واحد طبق تعریف عبارت است از میزان FVIII (۱۰۰ ng/mL) یا FIX (۵μg/mL) در ۱mL پلاسمای طبیعی. یک واحد FVIII بر کیلوگرم وزن بدن FVIII پلاسما را ۲٪ افزایش می‌دهد. با استفاده از فرمول سادۀ زیر می‌توان دوز مورد نیاز جهت افزایش سطح FVIII تا ۱۰۰٪ در یک فرد ۷۰ کیلوگرمیِ مبتلا به هموفیلی شدید (<۱٪) را محاسبه کرد. بدین ترتیب، ۳۵۰۰ واحد FVIII سطح فاکتور موجود در گردش خون را به ۱۰۰٪ خواهد رساند.

دوز FVIII (IU)= سطح موردنظر FVIII − سطح پایۀ FVIII
× وزن بدن (kg) × ۰/۵ واحد/kg

دوز جایگزینی FIX با دوز FVIII متفاوت است، زیرا میزان بهبود (بازیافت) FIX پس از تزریق معمولاً فقط ۵۰٪ حدّ مورد انتظار است. بنابراین، فرمول ویژۀ جایگزینی FIX مطابق زیر است:

دوز FIX (IU) = سطح مورد نظر FIX − سطح پایۀ FIX
× وزن بدن (kg) × ۱ واحد/kg

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

نیمه عمر ۱۲-۸ ساعتهٔ FVIII مستلزم ۲ بار تزریق در روز جهت حفظ سطوح درمانی است، درحالی‌که نیمه‌عمر FIX طولانی‌تر (تقریباً ۲۴ ساعت) است، به نحوی که ۱ بار تزریق در روز کفایت می‌کند. در برخی از شرایط خاص مانند [دورهٔ] پس از جراحی، انفوزیون مداوم فاکتور ممکن است مطلوب باشد (به دلیل ایمنی[1] آن در دست‌یابی به سطوح مستمر و پایدار فاکتور با هزینهٔ تام پایین‌تر).

کرایوپرسیپیتا با پروتئین FVIII غنی‌سازی شده است (هر کیسهٔ آن محتوی تقریباً ۸۰ IU فاکتور VIII است) و دهه‌های پیش جهت درمان هموفیلی A به وفور مورد استفاده قرار می‌گرفت؛ این فرآورده هنوز در برخی از کشورهای در حال توسعه به کار می‌رود، اما به دلیل خطر بیماری‌های منتقله از راه خون، چنانچه عصاره‌های فاکتور در دسترس باشند از مصرف آن در مبتلایان به هموفیلی باید خودداری شود.

خونریزی‌های خفیف مانند همارتروزهای بدون عارضه یا هماتوم‌های سطحی نیازمند درمان اولیه با سطح فاکتور در حدّ ۵۰-۳۰٪ هستند. دوزهای اضافی جهت حفظ سطوح در حدّ ۲۵-۱۵٪ برای ۲ تا ۳ روز در همارتروزهای شدید الزام دارند، به ویژه هنگامی که این اپیزودها "مفصل هدف" (target) را مبتلا می‌کنند. هماتوم‌های بزرگ، یا خونریزی درون عضلات عمقی، در صورت عدم بهبود نشانه‌های بالینی مستلزم سطح ۵۰٪ فاکتور یا حتی بالاتر از آن هستند، و جایگزینی فاکتور ممکن است به مدت ۱ هفته یا بیشتر مورد نیاز باشد. مهار خونریزی‌های وخیم، شامل خونریزی درون فضاهای اوروفارنکس، دستگاه عصبی مرکزی، و پشت صفاق، مستلزم حفظ مستمر و مداوم سطح پروتئین در حدّ ۱۰۰-۵۰٪ به مدت ۱۰-۷ روز است. هدفِ جایگزینی پیش‌گیرانه (پروفیلاکتیک) جهت جراحی دست‌یابی به سطح طبیعی فاکتور (۱۰۰٪) برای مدت ۱۰-۷ روز است؛ سپس بسته به شدت زخم جراحی (جراحت) می‌توان روند جایگزینی را به تدریج قطع کرد. جراحی دهان با آسیب گستردهٔ بافتی همراه است، که معمولاً نیازمند جایگزینی فاکتور برای ۳-۱ روز همراه با داروهای خوراکی ضدّ فیبرینولیز است.

درمان هموفیلی از طریق غیر تزریق خون[2]

DDAVP (۱- دِآمینو -۸- D- آرژینین وازوپرسین)

DDAVP یک آنالوگ ساختگی وازوپرسین است که موجب افزایشی موقت در FVIII و فاکتور فون‌ویلبراند (VWF)، ولی نه FIX، می‌شود (از طریق مکانیسمی که شامل رهایی آنها از سلول‌های آندوتلیال است). بیمارانِ مبتلا به هموفیلی A متوسط یا خفیف باید پیش از اقدام درمانی مورد آزمایش قرار گیرند تا مشخص شود به DDAVP پاسخ می‌دهند یا خیر. انتظار می‌رود DDAVP با دوز ۰/۳μg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که در عرض ۲۰ دقیقه تزریق شود، سطح FVIII را تا حدّ دو تا سه برابر میزان پایه افزایش دهد و ۶۰-۳۰ دقیقه پس از تزریق به اوج میزان خود برسد. DDAVP سطح FVIII را در بیماران مبتلا به هموفیلی A شدید افزایش نمی‌دهد، زیرا در این بیماران ذخایری وجود ندارند تا آزاد شوند. دوزهای مکرر DDAVP موجب تاکی‌فیلاکسی می‌شوند، زیرا مکانیسم مربوطه عبارت است از افزایش میزان رهایی FVIII و VWF و نه ساخت اولیهٔ (de novo) آنها. بیش از سه دوز متوالی درمان را بی‌تأثیر می‌کند و اگر درمان بیشتری لازم باشد، جهت دست‌یابی به هموستاز جایگزینی FVIII مورد نیاز است.

داروهای ضدّ فیبرینولیز خونریزی در لثه‌ها، دستگاه گوارشی، و حین جراحی دهان مستلزم استفاده از داروهای خوراکی ضدّ فیبرینولیز مانند اسید ε-آمینوکاپروئیک (EACA) یا اسید ترانگزامیک جهت کنترل هموستاز موضعی است. مدت درمان برحسب اندیکاسیون بالینی ۱ هفته یا بیشتر است. اسید ترانگزامیک با دوز ۲۵mg/kg سه تا چهار بار در روز تجویز می‌شود. درمان با EACA نیازمند یک دوز سرشارسازیِ[3] ۲۰۰mg/kg (حداکثر ۱۰ گرم) و سپس ۱۰۰mg/kg هر ۶ ساعت (حداکثر ۳۰ گرم در روز) است. این داروها در کنترل هماچوری جایی ندارند؛ دلیل این امر خطر تشکیل یک لختهٔ انسدادی در مجرای ساختارهای دستگاه تناسلی ـ ادراری است.

۱- ایمن بودن، بی‌خطر بودن، اطمینان

۲- منظور روش‌هایی غیر از تزریق فرآورده‌های خونی است - مترجم.

3- loading dose

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

تشکیل مهارگر تشکیل آلوآنتی‌بادی‌های ضدّ FVIII یا FIX هم‌اکنون عارضهٔ اصلی درمان هموفیلی است. میزان شیوع [تشکیل] مهارگرهای ضدّ FVIII، ۱۰-۵٪ کلیهٔ موارد و تقریباً ۲۰٪ بیمارانِ مبتلا به هموفیلی A شدید برآورد می‌شود. مهارگرهای ضدّ FIX در فقط ۵-۳٪ کلیهٔ مبتلایان به هموفیلی B یافت می‌شوند. گروه پرخطر از نظر تشکیل مهارگر موارد زیر را در بر می‌گیرد: کمبود شدید (بیش از ۸۰٪ کلیهٔ موارد تشکیل مهارگر)، سابقهٔ خانوادگی وجود مهارگرها، نژاد آفریقایی، جهش‌های موجود در ژن FVIII یا FIX که موجب حذف[1] مناطق بزرگ کدکننده می‌شوند، یا بازآرایی‌های عمده و بزرگ ژن. مهارگرها معمولاً در اوایل زندگی (به طور میانگین سنّ دو سالگی) و پس از ۱۰ روز برخورد[2] تجمعی[3] پدید می‌آیند. با این حال درمان جایگزینی شدید مثلاً برای جراحی ماژور، خونریزی داخل جمجمه یا تروما خطر تشکیل مهارگر را در بیماران همه سنین و هر شدت بیماری افزایش می‌دهد که نیازمند پایش آزمایشگاهی دقیق در هفته‌های بعدی است.

تشخیص بالینی پیدایش مهارگر هنگامی موردظن قرار می‌گیرد که بیماران به جایگزینی فاکتور در دوزهای درمانی پاسخ نمی‌دهند. مهارگرها [میزان] از کارافتادگی[4] و مرگ و میر هر دو را در هموفیلی افزایش می‌دهند. از آنجا که تشخیص زودرس یک مهارگر برای رفع موفقیت‌آمیز خونریزی یا ریشه‌کن کردن آنتی‌بادی اهمیت حیاتی دارد، بنابراین بیشتر مراکز هموفیلی اقدام به سَرَند (غربالگری) سالانه ازنظر وجود مهارگرها می‌کنند. آزمون آزمایشگاهی موردنیاز جهت مسجّل‌کردن وجود یک مهارگر، aPTT مخلوط با پلاسمای طبیعی است. در بیشتر بیماران مبتلا به هموفیلی، یک مخلوط ۱ به ۱ با پلاسمای طبیعی aPTT را کاملاً اصلاح می‌کند. در بیماران واجد مهارگر، aPTT در مخلوط ۱ به ۱ به‌طور غیرطبیعی طولانی است، زیرا مهارگر فعالیت انعقادی FVIII را در پلاسمای طبیعی خنثی می‌کند. سنجهٔ بِتِسدا[5] از اصل مشابهی بهره می‌گیرد و ویژگی (اختصاصی‌بودن) و عیار مهارگر را مشخص می‌کند. نتیجه برحسب واحد بتسدا (BU) بیان می‌شود، و یک BU عبارت است از میزانی از آنتی‌بادی که ۵۰٪ FVIII یا FIX موجود در پلاسمای طبیعی را پس از ۲ ساعت تلقیح (انکوباسیون) در ۳۷°C خنثی می‌کند. از نظر بالینی، بیمارانِ واجد مهارگر به پاسخ‌دهندگان ضعیف و پاسخ‌دهندگان قوی تقسیم‌بندی می‌شوند؛ این تقسیم‌بندی دستورالعملی برای درمان بهینه در اختیار می‌گذارد. درمان بیماران واجد مهارگر دو هدف را دنبال می‌کند: مهار اپیزودهای خونریزی حاد، و ریشه‌کن کردن مهارگر. جهت مهار اپیزودهای خونریزی، پاسخ‌دهندگان ضعیف (افرادِ با عیار کمتر از ۵BU)، به دوزهای بالای FVIII انسانی یا خوکی (۱۰۰-۵۰ U/kg) به خوبی پاسخ می‌دهند و نزد آنان میزان افزایش تیتر مهارگر اندک یا صفر است. اما، پاسخ‌دهندگان قوی (افرادی که عیار اولیهٔ مهارگر در آنان بیش از ۱۰ BU است یا حتّی اگر دوز اولیه پایین باشد عیار آنتی‌بادی با پاسخی خاطره‌ای[6] به ۱۰BU< افزایش می‌یابد)، به عصاره‌های FVIII یا FIX پاسخ نمی‌دهند. در پاسخ‌دهندگان قوی، با بکارگیری عصاره‌های غنی‌شده با پروترومبین، FVII، FIX، FX] عصاره‌های کمپلکس پروترومبین (PCC[7]ها) یا PCCهای فعال‌شده (aPCCها)]، و جدیدتر از آنها فاکتور VII فعال‌شدهٔ (FVIIa) نوترکیب به‌نام فاکتور بای‌پس نامیده می‌شود، می‌توان به مهار اپیزودهای خونریزی دست یافت (شکل ۱-۱۴۱). نرخ موفقیت درمان در FVIIa بالاتر از PCC یا aPCC بوده است. برای ریشه‌کن کردن آنتی‌بادی مهارگر، [روش] سرکوب ایمنی مؤثر نیست. مؤثرترین راهبرد عبارت است از القای تحمل ایمنی (ITI)[8] براساس تزریق روزانهٔ پروتئینِ کمبودیافته، تا آن‌که مهارگر ناپدید شود (که نوعاً مستلزم مدتی بیش از یک سال است)؛ نرخ موفقیت این روش حدود ۶۰٪ است. درمان بیماران با هموفیلی شدید و مهارگرهای مقاوم به ITI چالش‌برانگیز است. تصور می‌شود استفاده از آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD20 (ریتوکسیماب) در ترکیب با ITI، مفید است با این که، این درمان ممکن است تیتر (عیار) مهارگرها را برخی موارد کاهش دهد اما حذف پایدار ناشایع است و ممکن است به ۲ تا ۳ افیوژن هفتگی کنسانتره انعقادی نیازمند باشد.

۱- deletion: حذف

۲- قرارگیری در معرض مادهٔ مورد نظر - مترجم.

۳- cumulative: جمع شونده، اضافه شونده

۴- morbidity: ابتلا (به بیماری و عوارض آن)

5- Bethesda assay

۶- anamnestic response: پاسخ بر اثر وجود خاطرهٔ قبلی

7- prothrombin complex concentrate

8- immune tolerance induction

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

رویکردهای درمانی جدید برای هموفیلی مطالعات بالینی با استفاده از فاکتورهای انعقادی طولانی‌اثر با نیمه عمر طولانی در فاز انتهایی بررسی بالینی است و این محصولات نسل جدید (برای فاکتور ۸ و ۹) ممکن است پروفیلاکسی را با فراهم کردن تزریق‌های کمتر برای حفظ سطوح گردش خونی بالای یک درصد، تسهیل نماید.

استفاده از اینترلوکین ۱۱ نوترکیب در بیماران با هموفیلی A متوسط یا شدید که به DDAVP پاسخ نمی‌دهد در فازهای اولیه مطالعات بالینی بررسی شده است و ممکن است یک استراتژی درمانی جایگزین برای وضعیت‌های بالینی‌ای باشد که نیازمند افزایش موقت در سطوح فاکتور ۸ هستند.

مطالعات درمان ژنی برای هموفیلی B با استفاده از میزبان‌های ویروسی همراه با آدنوویروس (adenoassociated viral vector) در حال پیشرفت‌اند و داروهای اولیه امیدوارکننده بوده است (فصل ۹۱e).

بیماری‌های عفونی

عفونت ویروس هپاتیت C (HCV) علت اصلی ازکارافتادگی و دومین علت مهم مرگ در بیماران مبتلا به هموفیلی است که در معرض عصاره‌های قدیمی‌تر فاکتورهای انعقادی قرار داشته‌اند. بخش اعظم بیماران جوانی که در فاصلهٔ سال‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۵ با فرآورده‌های مشتق از پلاسما تحت درمان قرار گرفتند، به HCV آلوده شدند. برآورد می‌شود که بیش از ۸۰٪ بیمارانی که تا سال ۲۰۰۶ بیش از ۲۰ سال سن داشته‌اند، از نظر آنتی‌بادی HCV مثبت هستند. هنگامی که بیمارانِ مبتلا به هموفیلی به اقدامات تهاجمی نیاز پیدا می‌کنند، وجود همزمان بیماری زمینه‌ای کبد نزد آنان آشکار می‌شود؛ اصلاح کمبود ژنتیکی و اکتسابی (ثانوی به بیماری کبدی) هر دو ممکن است موردنیاز باشد. عفونت با HIV نیز گروهی از بیماران را که دو دهه پیش با عصاره‌های مشتق از پلاسما تحت درمان قرار گرفتند، از میان برد. عفونت همزمان HCV و HIV، که نزد تقریباً ۵۰٪ بیماران مبتلا به هموفیلی وجود دارد، عامل تشدیدکننده‌ای برای پیدایش و تکوین بیماری کبدی است. پاسخ به درمان ضدّ ویروسی برای HCV در هموفیلی به کمتر از ۳۰٪ بیماران محدود می‌شود و در میان افرادی که عفونت HCV و HIV هر دو را دارند، از آن هم کمتر است. بیماری کبدی پیشرفته که نیازمند پیوند عضو است، می‌تواند برای بیماری کبدی و هموفیلی هر دو جنبهٔ علاج‌بخش داشته باشد.

مشکلات بالینی اورژانسی در بیماران هموفیلی مسن

بهبود مداومی در اداره هموفیلی وجود داشته است زیرا جمعیت بالغین مبتلا به هموفیلی که در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند افزایش یافته است. امید به زندگی بیمار مبتلا به هموفیلی شدید تقریباً فقط ۱۰ سال کمتر از کل جمعیت مذکر است. در بیماران هموفیلی خفیف یا متوسط، امید به زندگی در حال رسیدن به اندازهٔ جمعیت مردان غیرمبتلا به اختلال انعقادی می‌باشد. بیماران هموفیلی مسن مشکلات متفاوتی در مقایسه با جمعیت جوانتر دارند؛ آنها آرتروپاتی شدیدتر و درد مزمن به دلیل درمان کمتر از حد مطلوب و میزان بالاتری از عفونت‌های HCV و یا HIV دارند.

اطلاعات اولیه نشان می‌دهند که مرگ‌ومیر ناشی از بیماری عروق کرونر در بیماران هموفیلی نسبت به جمعیت کلی مردان کمتر است. کاهش انعقادپذیری زمینه‌ای احتمالاً اثر محافظتی در مقابل تشکیل ترومبوز دارد، اما از ایجاد آتروژنزیس جلوگیری نمی‌کند. مشابه جمعیت عمومی، این بیماران در معرض عوامل خطر قلبی ـ عروقی مانند سن، چاقی و سیگار هستند. علاوه بر این، عدم تحرک بدنی، افزایش فشارخون و بیماری مزمن کلیوی در بیماران هموفیلی به طور شایع دیده می‌شوند. در بیماران مبتلا به HIV که تحت درمان ترکیبی ضد رتروویروس هستند، ممکن است در معرض خطر بیشتر بیماری قلبی ـ عروقی باشند. بنابراین، این بیماران بایستی برای به حداقل رساندن خطر بیماری قلبی ـ عروقی به دقت تحت بررسی‌های پیشگیرانه و درمانی قرار بگیرند.

از درمان جایگزینی بیش از حد بایستی اجتناب شود و تزریق فاکتورها بایستی به آهستگی و محتاطانه صورت گیرد. تزریق مداوم فاکتور انعقادی در بیماران مبتلا به عوامل خطر قلبی عروقی که تحت روش‌های تهاجمی قرار می‌گیرند بر دریافت مقادیر یکجای (bolus) آن ارجحیت دارد. اداره حوادث ایسکمیک حاد و بازسازی کرونر بایستی دربرگیرندهٔ همکاری هماتولوژیست و متخصص داخلی باشد. فرضیه اولیه که هموفیلی اثر محافظتی در

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

مقابل بیماری عروق انسدادی دارد ممکن است در این جمعیت مسن تغییر یابد. سرطان یک علت شایع مرگ و میر در بیماران هموفیلی مسن است زیرا آنها در معرض خطر بدخیمی‌های مرتبط با HIV و HCV هستند. کارسینوم سلول کبدی (HCC) شایع‌ترین سرطان اولیه کبد و یک علت شایع مرگ در بیماران HIV منفی است. توصیه‌ها برای غربالگری سرطان در جمعیت عمومی بایستی مشابه بیماران هموفیلی همسان از نظر سن باشد. در میان بیماران در معرض خطر بالای HCV، سونوگرافی دو بار در سال یا سالیانه و α فیتوپروتئین برای HCC پیشنهاد می‌شود. غربالگری از نظر نئوپلاسم ادراری تناسلی در حضور هماچوری یا هماتوشزی ممکن است به دلیل بیماری خونریزی دهنده زمینه‌ای به تأخیر بیفتد بنابراین از مداخلات زودهنگام پیشگیری می‌کند. بکارگیری روش‌های چندگانه بایستی تلاش برای پیشگیری مطمئن و مطلوب از سرطان و پیشنهادات درمانی مورد نیاز جهت بیماران هموفیلی را تسهیل کند.

ادارهٔ ناقلین هموفیلی

معمولاً ناقلین هموفیلی با سطوح فاکتور تقریباً ۵۰٪ مقدار طبیعی، به نظر نمی‌رسند که در معرض خطر خونریزی باشند. با این وجود، یک طیف وسیعی از مقادیر (۱۱۶-۲۲٪) به دلیل غیرفعال‌شدن تصادفی کروموزوم X (لیانیزاسیون) گزارش شده است. بنابراین، اندازه‌گیری سطح فاکتور ناقلین برای شناسایی افراد در معرض خطر خونریزی و اداره مطلوب قبل و پس از عمل آنها مهم است. در طی حاملگی، سطوح فاکتورهای VIII و IX به تدریج تا زمان زایمان افزایش می‌یابد. سطوح فاکتور VIII در مقایسه با زنان غیرحامله تقریباً دو تا سه برابر افزایش می‌یابند در حالی که افزایش فاکتور IX کمتر است. پس از زایمان، افت سریع در سطوح فاکتور انعقادی مادر که در حاملگی افزایش یافته بود رخ می‌دهد. این مسأله نشان‌دهندهٔ خطر قریب‌الوقوع خونریزی است که با تزریق فاکتور و رساندن آن به سطح ۷۰-۵۰٪ به مدت سه روز در زایمان واژینال و به مدت ۵ روز در سزارین قابل پیشگیری است. در موارد خفیف، استفاده از DDAVP و یا داروهای ضد فیبرینولیتیک پیشنهاد می‌شود.

کمبود فاکتور XI

فاکتور XI یک زیموژن از یک سرین پروتئاز فعال (FXIa) در مسیر داخلی انعقاد خون است که FIX را فعال می‌کند (شکل ۱-۱۴۱). دو مسیر برای تشکیل FXIaوجود دارند. در یک سنجهٔ[1] مبتنی بر aPTT، پروتئاز در نتیجهٔ فعال‌شدگی توسط FXIIa همراه با کینینوژنِ با وزن مولکولی بالا و کالیکرئین پدید می‌آید. به نظر می‌رسد که ترومبین فعال‌گر فیزیولوژیک FXI است. تولید ترومبین توسط مسیر عامل بافتی/ فاکتور VIIa، FXI را بر سطح پلاکت فعال می‌کند، و این امر در تولید بیشتر ترومبین پس از تشکیل لخته نقش دارد و بدین ترتیب از طریق یک مهارگر فیبرینولیتیکِ فعال‌شده توسط ترومبین (TAFI[2]) مقاومت نسبت به [روند] فیبرینولیز را افزایش می‌دهد.

کمبود فاکتور XI اختلال خونریزی‌دهندهٔ نادری است که با فراوانی یک در میلیون در جمعیت عمومی روی می‌دهد. اما، این بیماری در میان اقوام اشکنازی و یهودیان عراقی از میزان شیوع بالایی برخوردار است، به نحوی که فراوانی حالت هتروزیگوت آن به ۶٪ و حالت هموزیگوت آن به ۰/۳-۰/۱٪ می‌رسد. بیش از ۶۵ جهش در ژن *FXI* گزارش شده‌اند، در حالی که تعداد محدودی (۲ تا ۳) جهش در میان اقوام یهودی مبتلا یافت می‌شوند.

میزان فعالیت انعقادی طبیعی FXI از ۷۰ تا ۱۵۰U/dL متغیر است. در بیماران هتروزیگوتِ مبتلا به کمبود متوسط، میزان FXI از ۲۰ تا ۷۰U/dL متغیر است، در حالی که در بیماران هموزیگوت یا هتروزیگوت مضاعف[3]، میزان FXI کمتر از ۱-۲۰U/dL است. بیمارانی که در آنان میزان FXI کمتر از ۱۰٪ حد طبیعی است در معرض خطر بالای خونریزی قرار دارند، اما فنوتیپ بیماری همواره با باقیماندهٔ فعالیت انعقادی FXI همبستگی ندارد. سابقهٔ خانوادگی خطر خونریزی در سرنمود[4] را نشان می‌دهد. از نظر بالینی، وجود خونریزی‌های مخاطی ـ پوستی مانند کبودشدگی، خونریزی از لثه، خونریزی از بینی، هماچوری، و منوراژی، به ویژه پس از تروما، شایع است. این فنوتیپ خونریز دلالت بر آن دارد که بافت‌های غنی از فعالیت فیبرینولیزی نسبت به کمبود FXI

1- assay

2- thrombin-activated fibrinolytic inhibitor

۳- double h.: هتروزیگوت دوگانه (دوبل)

۴- propositus: اولین فرد بروزدهندهٔ یک اختلال روانی یا جسمانی، که مبنای یک مطالعهٔ توارثی یا ژنتیکی قرار می گیرد- مترجم.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

مستعدترند. خونریزی پس از عمل جراحی شایع است اما همیشه وجود ندارد، حتّی در میان بیمارانی که میزان FXI در آنان بسیار پایین است.

جایگزینی فاکتور ۱۱ در بیمارانی که دچار اختلال شدید هستند و نیاز به عمل جراحی دارند لازم است. سابقه منفی عوارض خونریزی‌دهنده به دنبال اقدامات تهاجمی، احتمال در معرض خطر بالای خونریزی بودن را رد نمی‌کند.

درمان کمبود فاکتور XI

درمان کمبود FXI بر اساس تزریق FFP با دوز ۱۵-۲۰ mL/kg جهت حفظ حداقل سطوح آن در محدودهٔ ۱۰-۲۰٪ می‌باشد. از آنجا که نیمه‌عمر FXI ۴۰-۷۰ ساعت است، درمان جایگزینی را می‌توان یک روز در میان تجویز کرد. مصرف داروهای ضدّ فیبرینولیز برای مهار خونریزی‌ها (به جز هماچوری یا خونریزی در مثانه) سودمند است. پیدایش مهارگر FXI در ۱۰٪ بیمارانِ با کمبود شدید FXI که درمان جایگزینی دریافت کرده بودند، مشاهده شد. بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور XI که مهارکننده‌ها را بروز می‌دهند معمولاً خودبه‌خود خونریزی نمی‌کنند. با این وجود، خونریزی به دنبال یک روش جراحی یا تروما می‌تواند شدید باشد. در این بیماران، بایستی از FFP و عصارهٔ فاکتور XI اجتناب شود. استفاده از PCC/aPCC یا فاکتور VII فعال نوترکیب مؤثر بوده است.

سایر اختلالات خونریزی‌دهندهٔ نادر

در مجموع، اختلالات ارثیِ ناشی از کمبود فاکتورهای انعقادی غیر از FVIII، FIX، و FXI (جدول ۱-۱۴۱)، گروهی از بیماری‌های خونریزی‌دهندهٔ نادر را تشکیل می‌دهند. وضعیت خونریزی در این بیماران از بی‌علامت (دیس‌فیبرینوژنمی یا کمبود فاکتور VII) تا تهدیدگر زندگی (کمبود FX یا FXIII) متغیر است. تظاهر بالینی شاخصی[1] وجود ندارد که بیماری خاصی را مطرح کند، اما در مجموع، برخلاف هموفیلی، هماتروز رویداد نادری است، و خونریزی در مجاری مخاطی یا پس از زدن کلامپ (گیره) به طناب نافی شایع است. افراد هتروزیگوت از نظر کمبود فاکتورهای انعقادی پلاسما غالباً بدون علامتند. ارزیابی آزمایشگاهی برای فاکتور خاصِ کمبودیافته پس از غربالگری از طریق آزمون‌های انعقادی عمومی (جدول ۱-۱۴۱)، تشخیص را مسجل خواهد کرد.

درمان جایگزینی با استفاده از پلاسمای تازهٔ منجمد (FFP) یا PCC ها (محتوی پروترومبین، FVII، FIX و FX) هموستاز کافی را در پاسخ به خونریزی یا به عنوان درمان پیشگیرانه تأمین می‌کند. در بیمارانِ مبتلا به بیماری زمینه‌ای کبد یا آنانی که به دلیل احتمال DIC در معرض خطر بالای ترومبوز قرار دارند، مصرف PCC ها باید به دقت تحت نظر گرفته و از آن خودداری شود.

کمبودهای خانوادگی چندین فاکتور انعقادی

بسیاری از اختلالات خونریزی‌دهنده با کمبود ارثی بیش از یک فاکتور انعقادی پلاسما مشخص می‌شوند. تا به حال نقص ژنتیکی در دو تا از این بیماری‌ها مشخص شده است، که منجر به بینش جدیدی دربارهٔ تنظیم هموستاز توسط ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های خارج از روند انعقاد خون شده است.

کمبود مرکب FV و FVIII بیمارانِ مبتلا به کمبود مرکب FV و FVIII تقریباً ۵٪ فعالیت انعقادی باقی‌مانده در هر فاکتور دارند. جالب آن که فنوتیپ بیماری عبارت از یک تمایل خونریزی خفیف، اغلب به دنبال تروما، است. یک جهش زمینه‌ای در ژن شبکهٔ آندوپلاسمیک/ کمپارتمان حد واسط گلژی (ERGIC-53) مشخص شده است (مادهٔ اخیر یک پروتئینِ اتصال‌یابنده به مانوز متمرکز در دستگاه گلژی است که به صورت یک محافظ[2] برای FV و FVIII هر دو عمل می‌کند). در خانواده‌های دیگر، جهش‌هایی در ژن کمبود شمارهٔ ۲ چندین فاکتور انعقادی (MCFD2) توصیف شده‌اند؛ این ژن پروتئینی را کد می‌کند که با ERGIC-53 یک کمپلکسِ وابسته به Ca^{+2} تشکیل می‌دهد و در به راه اندازی (تحرک) درون سلولیِ FV و FVIII هر دو فعالیت کوفاکتوری دارد.

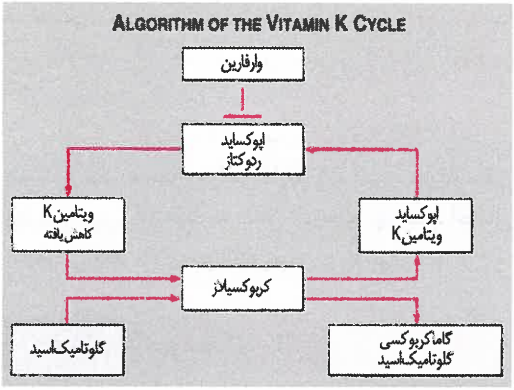
کمبودهای چندگانهٔ فاکتورهای انعقادیِ وابسته به ویتامین K دو آنزیم دخیل در متابولیسم ویتامین K با کمبود مرکب کلیهٔ پروتئین‌های وابسته به ویتامین K (شامل

۱- pathognomonic: مشخصه

۲- ملازم، سپر

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

پروتئین‌های انعقادپیش‌بَرِ[1] پروترومبین، VII، IX، و X و پروتئین‌های ضدّ انعقادی C و S) همراه بوده‌اند. ویتامین K یک ویتامین محلول در چربی است که برای کربوکسیلاسیون کربن گامای پس‌ماندهای[2] اسید گلوتامیک در فاکتورهای وابسته به ویتامین K نقش کوفاکتور دارد؛ واکنش فوق مرحله‌ای اساسی برای اتصال این پروتئین‌ها به کلسیم و فسفولیپید است (شکل ۲-۱۴۱). آنزیم‌های γ-گلوتامیل کربوکسیلاز و اپوکسید ردوکتاز برای متابولیسم و بازتولید ویتامین K نقش حیاتی دارند. جهش در ژن‌های کدکنندهٔ گاما-کربوکسیلاز (GGCX) یا کمپلکس شمارهٔ ۱ اپوکسید ردوکتاز ویتامین K(VKORC1) منجر به نقائص آنزیمی و بدین ترتیب کاهش فعالیت فاکتورهای وابسته به ویتامین K (از ۱ تا ۳۰٪ حد طبیعی) می‌شود. فنوتیپ بیماری با اپیزودهای خونریزی خفیف تا شدید مشخص می‌شود که از زمان تولد وجود دارند. برخی از بیماران به دوزهای بالای ویتامین K پاسخ می‌دهند. در خونریزی شدید، جهت دست‌یابی به کنترل کامل هموستازی ممکن است درمان جایگزینی با FFP یا PCC ها مورد نیاز باشد.



شکل ۲-۱۴۱. چرخهٔ ویتامین K. ویتامین K یک کوفاکتور برای تشکیل پس‌ماندهای اسید γ-کربوکسی گلوتامیک بر روی پروتئین‌های انعقادی است. γ-گلوتامیل کربوکسیلازِ وابسته به ویتامین K (آنزیمی که ویتامین K اپوکسید ردوکتاز را کاتابولیزه می‌کند)، ویتامین Kی احیاشده را بازتولید می‌کند. وارفارین کارکرد ردوکتاز را متوقف و به روش رقابتی اثرات ویتامین K را مهار می‌کند.

انعقاد داخل عروقی منتشر

DIC یک سندرم بالینی ـ آسیب‌شناختی است که با تشکیل گستردهٔ فیبرین درون رگ‌ها در واکنش به فعالیت بیش از حدّ پروتئاز خون که بر مکانیسم‌های طبیعی ضدّ انعقادی غلبه می‌کند، مشخص می‌شود. DIC با پاتولوژی‌های زمینه‌ای مختلفی همراه است (جدول ۲-۱۴۱). شایع‌ترین علل عبارتند از سپسیس باکتریایی، اختلالات بدخیم مانند تومورهای توپر یا لوکمی پرومیلوسیتی حاد (APL)، و علل مامایی. DIC در تقریباً نیمی از زنان آبستنِ مبتلا به کندگی جفت[3] یا آمبولی مایع آمنیوتیک یافت می‌شود. ضربه، به ویژه به مغز، نیز می‌تواند موجب DIC شود. قرارگیری خون در معرض فسفولیپیدهای حاصل از بافتِ آسیب‌دیده، همولیز، و آسیب آندوتلیال همگی عواملی هستند که در پیدایش DIC در این شرایط نقش دارند. پورپورای برق‌آسا[4] شکل شدیدی از DIC ناشی از ترومبوز مناطق گسترده‌ای از پوست است؛ این اختلال عمدتاً کودکان کم‌سن را به دنبال عفونت ویروسی یا باکتریایی مبتلا می‌کند (به ویژه آنانی را که به صورت ارثی یا اکتسابی دچار حالت افزایش انعقادپذیری بر اثر کمبود اجزای مسیر پروتئین C هستند). نوزادانِ هموزیگوت برای کمبود پروتئین C نیز در معرض خطر بالای پورپورای برق‌آسا، با یا بدون ترومبوز رگ‌های بزرگ، قرار دارند.

مکانیسم اصلی DIC عبارت است از تولید مهارنشدهٔ ترومبین بر اثر قرارگیری خون در معرض سطوح بیماریزای فاکتور بافتی (شکل ۳-۱۴۱). سرکوب همزمان مکانیسم‌های فیزیولوژیک ضدّانعقادی و فیبرینولیز غیرطبیعی به فرآیند فوق سرعت بیشتری می‌بخشند. این ناهنجاری‌ها با هم در رسوب سیستمیک فیبرین در رگ‌های کوچک و متوسط نقش دارند. مدت و شدت رسوب فیبرین می‌تواند جریان خون بسیاری از اندام‌ها (به ویژه ریه، کلیه، کبد، و مغز) را به خطر اندازد و بدین ترتیب موجب نارسایی آنها شود. فعال‌شدگی مستمر [روند] انعقاد موجب مصرف فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها می‌شود، که به نوبهٔ خود به خونریزی سیستمیک می‌انجامد. این وضعیت بر اثر هیپرفیبرینولیز ثانویه تشدید می‌شود. مطالعه در حیوانات نشان می‌دهد که هنگام بیشینهٔ میزان فعال‌شدگی روند انعقاد، دستگاه فیبرینولیز در واقع سرکوب می‌شود. جالب آن که، در بیماران مبتلا به APL[5]،

۱- procoagulant: پیش‌برندهٔ روند انعقاد

2- residues

۳- abruptio placentae: جداشدگی جفت

4- purpura fulminans

5- Acute promyelocytic leukemia

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۲-۱۴۱ علل بالینی شایع انعقاد داخل عروقی منتشر

عفونت	اختلالات ایمونولوژیک
■ باکتریایی: استافیلوکوک، استرپتوکوک، پنوموکوک، مننگوکوک، باسیل‌های گرم ـ منفی ■ ویروسی ■ قارچی ■ انگلی ■ ریکتزیایی	■ واکنش همولیتیک حاد ناشی از تزریق خون ■ وازنش پیوند عضو یا بافت ■ ایمونوتراپی ■ بیماری پیوند علیه میزبان
ضربه و جراحت بافتی	**داروها**
■ ضربه مغزی (شلیک گلوله) ■ سوختگی‌های شدید ■ آمبولی چربی ■ رابدومیولیز	■ داروهای فیبرینولیتیک ■ آپروتینین ■ وارفارین (به ویژه در نوزادان مبتلا به کمبود پروتئین C) ■ عصاره‌های کمپلکس پروترومبین ■ داروهای نشاط‌آور و تفریحی (آمفتامین‌ها)
اختلالات عروقی	**برخورد با سم**
■ همانژیوم‌های غول‌آسا (سندرم کازاباخ ـ مریت) ■ آنوریسم عروق بزرگ (مانند آئورت)	■ مار ■ حشرات
عوارض مامایی	**بیماری کبدی**
■ کندگی جفت ■ آمبولی مایع آمنیوتیک ■ سندرم جنین مرده ■ سقط سپتیک	■ نارسایی کبدی برق‌آسا ■ سیروز ■ کبد چرب حاملگی
سرطان	**متفرقه**
■ آدنوکارسینوم (پروستات، لوزالمعده، غیره) ■ بدخیمی‌های خونی (لوکمی پرومیلوسیتی حاد)	■ شوک ■ سندرم زجر تنفسی ■ تزریق حجم زیاد خون

غالباً یک حالت هیپرفیبرینولیز شدید علاوه بر فعال‌شدگی روند انعقاد پدید می‌آید. رهایی چندین سیتوکین پیش‌برندهٔ التهاب مانند اینترلوکین -۶ و فاکتور نکروز تومور α نقش حیاتی در پیدایش نقائص انعقادی در DIC و نشانه‌های مربوط به سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) بازی می‌کند.

تظاهرات بالینی DIC به شدت عدم توازن هموستاز، بیماری زمینه‌ای یا هر دو مربوط هستند. شایعترین یافته خونریزی است که شدت آن از نشت (تراوش) خون از مناطق خون‌گیری با سرنگ از ورید، پتشی و اکیموز تا خونریزی شدید از جهاز گوارشی یا ریه یا درون دستگاه عصبی مرکزی متغیر است. در DIC مزمن نشانه‌های خونریزی خفیف و محدود به پوست یا سطوح مخاطی هستند. حالت افزایش انعقادپذیری در DIC خود را به صورت انسداد در [دستگاه] رگ‌های ریز و نارسایی حاصله در اندام نشان می‌دهد. ترومبوز رگ‌های بزرگ و آمبولی مغزی نیز می‌توانند رخ دهند. عوارض همودینامیک و شوک در میان بیمارانِ مبتلا به DIC حاد شایعند. میزان مرگ و میر بسته به بیماری زمینه‌ای، شدت DIC، و سن بیمار از ۳۰ تا بیش از ۸۰ درصد متغیر است.

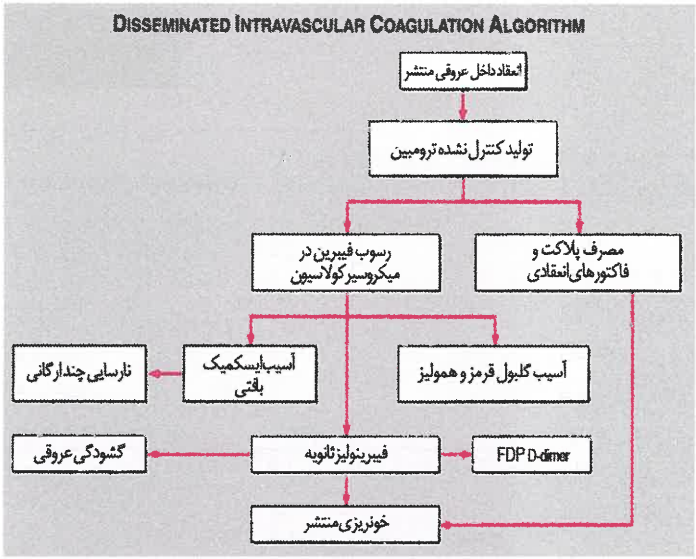
تشخیص مواردی از DIC که از نظر بالینی بارز هستند، براساس وجود ناهنجاری‌های بالینی و/یا آزمایشگاهی انعقاد یا ترومبوسیتوپنی قرار دارد. چنانچه بیماری زمینه‌ای از پیش مشخص نباشد، تشخیص آزمایشگاهی DIC باید آغازگر سریع جستجو برای آن باشد. هیچ آزمون واحدی تشخیص DIC را مسجل نمی‌کند. پژوهش آزمایشگاهی باید علاوه بر شمارش پلاکت و سلول‌های قرمز و آنالیز گسترهٔ خون، آزمون‌های انعقادی [aPTT، PT، زمان ترومبین (TT)] و شاخص‌های فرآورده‌های تجزیهٔ فیبرین (FDP[1]) را در بر بگیرد. این آزمون‌ها باید در عرض ۸-۶ ساعت تکرار شوند، زیرا یک ناهنجاریِ ابتدائاً خفیف می‌تواند در بیماران مبتلا به DIC شدید تغییر قابل توجهی بکند.

یافته‌های شایع عبارتند از طولانی شدن PT و/یا aPTT؛ شمار پلاکت $\geq$ ۱۰۰,۰۰۰/mm^3، یا افت سریع در تعداد پلاکت؛ وجود سیستوسیت‌ها (سلول‌های قرمز قطعه قطعه) در گسترهٔ خون؛ و افزایش میزان FDP. حساس‌ترین آزمون برای DIC میزان FDP است. در صورت طبیعی بودن میزان FDP، تشخیص DIC نامحتمل است. آزمون D-دیمر برای ردیابی فرآورده‌های تجزیهٔ فیبرین (ولی نه فیبرینوژن) جنبهٔ اختصاصی‌تری دارد و نشانگر آن است که فیبرینِ با اتصال متقاطع[2] توسط پلاسمین هضم شده است. از آنجا که فیبرینوژن نیمه‌عمری طولانی دارد، میزان آن در پلاسما فقط در موارد شدید DIC افت شدیدی پیدا می‌کند.

1- fibrin degradation products

۲- cross-linked fibrin: فیبرینِ با پیوند عرضی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۳-۱۴۱.
پاتوفیزیولوژی انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC).
برهم‌کنش‌های میان مسیرهای انعقادی و فیبرینولیز موجب خونریزی و ترومبوز در [دستگاه] رگ‌های ریز در بیماران مبتلا به DIC می‌شوند.

هم‌چنین در DIC پیشرفته میزان فعالیت آنتی ترومبین III یا پلاسمینوژن کمتر از ۶۰٪ حد طبیعی است.

DIC مزمن DIC خفیفِ جبران‌شده می‌تواند در برخی از وضعیت‌های بالینی خاص، شامل همانژیوم غول‌آسا، کارسینوم متاستاتیک، یا سندرم جنین مرده، رخ دهد. سطوح پلاسمایی FDP یا D- دیمرها افزایش می‌یابند. aPTT، PT، و میزان فیبرینوژن درون محدودهٔ طبیعی قرار دارند یا افزایش می‌یابند. ترومبوسیتوپنی خفیف یا شمار طبیعی پلاکت‌ها نیز یافته‌هایی شایعند. قطعه‌قطعه شدن (فراگمانتاسیون) سلول‌های قرمز اغلب یافت می‌شود، اما با میزانی خفیف‌تر از آنچه در DIC حاد وجود دارد.

تشخیص افتراقی تشخیص افتراقی میان DIC و بیماری شدید کبدی دشوار و چالش‌برانگیز و مستلزم سنجش پی‌درپی پارامترهای آزمایشگاهی DIC است. مبتلایان به بیماری شدید کبدی در خطر خونریزی قرار دارند و ویژگی‌های آزمایشگاهی زیر را نشان می‌دهند: ترومبوسیتوپنی (ناشی از نگه‌داشت[1] پلاکت‌ها، هیپرتانسیون پورت، یا هیپراسپلنیسم)، کاهش میزان ساخت فاکتورهای انعقادی و ضدّ انعقادهای طبیعی، و افزایش سطح FDP بر اثر کاهش پاکسازی کبدی آن. اگرچه، برخلاف DIC، در بیماری کبدی این پارامترهای آزمایشگاهی به سرعت تغییر نمی‌کنند. سایر یافته‌های افتراقی مهم شامل وجود هیپرتانسیون پورت یا سایر شواهد بالینی یا آزمایشگاهی بیماری زمینه‌ای کبد هستند.

اختلالات میکروآنژیوپاتیک مانند پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک شروع بالینی حادی را به نمایش می‌گذارند که با ترومبوسیتوپنی، قطعه قطعه شدن سلول‌های قرمز، و نارسایی اندام‌های متعدد همراه است. با این حال، مصرف فاکتورهای انعقادی یا هیپرفیبرینولیز یافت نمی‌شود.

در طی چند سال گذشته چندین مطالعه بالینی روی درمان‌های ایمنی برای نئوپلازی‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا سلول‌های T با ژن تعدیل شده که آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور را هدف قرار داده‌اند انجام شده است و نشان داده‌اند که پاسخ‌های التهابی ناخواسته با افزایش رهاسازی سیتوکیناز همراه بوده است. این عوارض گاهی با افزایش D- دیمرها و کاهش سطوح فیبرینوژن، سیتوپنی و اختلال عملکرد کبد همراه هستند؛ بنابراین تست‌های غربالگری دقیق برای DIC لازم می‌باشد.

درمان انعقاد داخل عروقی منتشر

ازکارافتادگی (عوارض) و مرگ‌ومیرِ ناشی از DIC عمدتاً بیشتر با بیماری زمینه‌ای ارتباط دارند تا عوارض DIC. بنابراین، مهار یا رفع علت زمینه‌ای باید موضوع اصلی و

۱- sequestration: جداسازی

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

اولیهٔ مورد توجه باشد. بیمارانِ مبتلا به DIC شدید نیازمند کنترل پارامترهای همودینامیک، حمایت تنفسی، و گاه اقدامات جراحی تهاجمی هستند. تلاش جهت درمان DIC بدون درمان همزمان بیماری مسبب احتمالاً با شکست روبرو خواهد شد.

درمان نشانه‌های خونریزی

تجویز FFP و/یا کنسانتره پلاکت برای بیماران مبتلا به خونریزی فعال یا بیماران در خطر بالای خونریزی مانند آنهایی که آماده اقدامات تهاجمی می‌شوند یا پس از شیمی‌درمانی لازم است. مهار خونریزی در بیماران مبتلا به DIC با ترومبوسیتوپنی شدید (شمارش پلاکت کمتر از ۱۰,۰۰۰-۲۰,۰۰۰/μL^3) و میزان پایین فاکتورهای انعقادی، نیازمند درمان جایگزینی خواهد بود. PT (بیش از ۱/۵ × حد طبیعی) شاخص خوبی از میزان مصرف فاکتور انعقادی در اختیار می‌گذارد. جایگزینی با استفاده از FFP الزام دارد (۱ واحد FFP در یک فرد بزرگسال بدون DIC میزان بیشتر فاکتورهای انعقادی را در حدّ ۳۰٪ افزایش می‌دهد). میزان پایین فیبرینوژن (<۱۰۰ mg/dL) یا هیپرفیبرینولیز ناگهانی و حاد به تزریق کرایوپرسیپیتا (بخشی از پلاسما که با فیبرینوژن، FVIII، و vWF غنی‌سازی شده است) نیاز خواهد داشت. جایگزینی با استفاده از ۱۰ واحد کرایوپرسیپیتا به ازای هر ۳-۲ واحد FFP جهت اصلاح هموستاز کفایت می‌کند. برنامهٔ تزریق فرآورده‌های خونی باید براساس سیر تکامل بالینی و آزمایشگاهی وضعیت بیمار تنظیم شود. عصاره‌های پلاکت با دوز ۲-۱ واحد به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن برای بیشتر بیماران مبتلا به DIC که ترومبوسیتوپنی شدید دارند، کفایت می‌کنند. عصاره‌های فاکتورهای انعقادی برای مهار خونریزی در DIC توصیه نمی‌شوند؛ دلیل این امر تأثیر اندک جایگزینی فاکتورهای منفرد (عصارهٔ فاکتور VIII یا IX) و خطر بالای فرآورده‌های حاوی مقادیر جزئی پروتئازهای خونیِ فعال‌شده (PCC ها)، که بیماری را شدت بیشتری می‌بخشند، است.

جایگزینی مهارگرهای انعقاد یا فیبرینولیز

داروهای مهارگر انعقاد مانند هپارین، عصاره‌های آنتی‌ترومبین (ATIII) III، یا داروهای ضدّ فیبرینولیز همگی در درمان DIC مورد آزمایش قرار گرفته‌اند.

تزریق مداوم هپارین با دوز پایین (kg/U ساعت) می‌تواند در بیمارانِ مبتلا به DIC خفیف همر تومور توپر یا APL یا در یک وضعیت ترومبوزِ شناخته‌شده مؤثر باشد. هپارین هم‌چنین برای درمان پورپورای برق‌آسا، حین برداشت همانژیوم‌های غول‌آسا از طریق جراحی، و حین برداشت جنین مرده کاربرد دارد. در DIC حاد، مصرف هپارین احتمالاً خونریزی را تشدید می‌کند. تا به امروز، مصرف هپارین در بیماران مبتلا به DIC شدید فایدهٔ ثابت‌شده‌ای جهت افزایش طول عمر نداشته است.

مصرف داروهای ضدّ فیبرینولیز، EACA، یا اسید ترانگزامیک جهت پیش‌گیری از تجزیهٔ فیبرین توسط پلاسمین می‌تواند اپیزودهای خونریزی را در بیماران مبتلا به DIC و هیپرفیبرینولیزِ مسجل‌شده کاهش دهد. اما، این داروها می‌توانند خطر ترومبوز را افزایش دهند، و مصرف همزمان هپارین الزامی است. بیمارانِ مبتلا به APL یا DIC مزمن همراه با همانژیوم‌های غول‌آسا جزء معدود بیمارانی هستند که ممکن است از این درمان سود ببرند. کاربرد کنسانتره پروتئین C برای درمان پوریورای فولمینانت همراه با کمبود پروتئین C اکتسابی یا مننگوکوکسمی مؤثر می‌باشد. نتایج جایگزینی آنتی‌ترومبین III در مطالعات فاز اولیه، امیدبخش است اما نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

راهنمایی برای تشخیص و درمان DIC توسط جامعه بین‌المللی هموستاز و ترومبوز ارائه شده است. این ابتکار اجازه رسیدن به جزئیات بیشتر در داده‌های مطالعات بالینی در تشخیص و درمان DIC را می‌دهد. سوددهی بالینی این سیستم امتیازدهی و توصیه‌های درمانی ارائه شده دراین راهنماها (گایدلاین‌ها) هنوز نامشخص است.

کمبود ویتامین K

پروتئین‌های وابسته به ویتامین K گروهی غیریکدست (هتروژن) هستند ـ شامل پروتئین‌های فاکتورهای انعقادی و نیز پروتئین‌های موجود در استخوان، ریه، کلیه، و جفت. ویتامین K میانجی جرح و تعدیل پس‌ترجمه‌ایِ[1] پس‌ماندهای گلوتامات به γ- کربوکسیل گلوتامات است، که

۱- posttranslational modification: تغییرات ایجادشده پس از روند ترجمه

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مرحله‌ای اساسی و کلیدی در فعالیت پروتئین‌های وابسته به ویتامین K جهت اتصال به کلسیم و جفت و جور شدن (پیوستگی) درست و مناسب به غشاهای فسفولیپیدی است (شکل ۲-۱۴۱). کمبود ارثی فعالیت کارکردی آنزیم‌های دخیل در متابولیسم ویتامین K، به ویژه GGCX یا VKOR-1 (به بالا رجوع شود)، به اختلالات خونریزی‌دهنده منجر می‌شود. میزان ویتامین K در رژیم غذایی عامل محدودکننده‌ای برای واکنش کربوکسیلاسیون است، و بنابراین بازیافت ویتامین K جهت حفظ سطوح طبیعیِ پروتئین‌های وابسته به ویتامین K اهمیت اساسی دارد. در بزرگسالان، پایین بودن میزان ویتامین K در رژیم غذایی به تنهایی به ندرت عامل کمبود شدید آن است، اما در صورت مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌تواند به عامل شایعی تبدیل شود. بیماری یا اقدامات جراحی که توانایی مجرای روده در جذب ویتامین K را تحت تأثیر قرار می‌دهند (چه از طریق ایجاد تغییرات آناتومیک و چه از طریق تغییر محتوای چربی نمک‌های صفراوی و شیره‌های لوزالمعده در بخش پروگزیمال رودهٔ کوچک)، می‌توانند موجب کاهش شدید سطح ویتامین K شوند. بیماری‌های مزمن کبدی مانند سیروز صفراوی اولیه نیز ذخایر ویتامین K را به اتمام می‌رسانند. کمبود ویتامین K در دورهٔ نوزادی و بیماری خونریزی‌دهندهٔ حاصله در نوزاد، با تجویز معمول و روزمرهٔ ویتامین K در کلیهٔ نوزادان تقریباً به طور کامل برطرف شده‌اند. طولانی شدن میزان PT شایعترین و زودرس‌ترین یافته در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین K است (و دلیل آن کاهش میزان پروترومبین، FVII، FIX، و FX است). FVII در میان این فاکتورها کوتاهترین نیمه‌عمر را دارد، و این امر می‌تواند پیش از ایجاد تغییر در aPTT موجب طولانی شدن PT شود. تجویز ویتامین K از طریق تزریقی با دوز تام ۱۰mg، جهت برقراری دوبارهٔ[1] سطوح طبیعی فاکتور انعقادی در عرض ۱۰-۸ ساعت کفایت می‌کند. در صورت وجود خونریزی مستمر (متداوم) یا نیاز به اصلاح فوری پیش از یک اقدام تهاجمی، جایگزینی با FFP یا PCC مورد نیاز است. به دلیل خطر بالای ترومبوز، از مصرف PCC در بیماران مبتلا به اختلالات کبدی زمینه‌ای شدید باید خودداری شود. تأثیر درمان ضدّ انعقادی بیش از حد با وارفارین یا داروهای شبه وارفارین را می‌توان با دوزهای جزئی ویتامین K (۱mg از طریق خوراکی یا تزریق درون وریدی) در بیماران بدون علامت برطرف (خنثی) کرد. این راهبرد می‌تواند در عین حفظ وضعیت ضدّ انعقادی با جنبهٔ درمانی برای یک حالت انعقادپیش‌بر[2] زمینه‌ای، خطر خونریزی را کاهش دهد.

در بیماران دارای خونریزی تهدیدکننده حیات، استفاده از فاکتور ۷ (هفت) نوترکیب در بیماران بدون هموفیلی که تحت درمان ضدانعقاد هستند در بازیابی سریع هموستاز مؤثر بوده است و اجازه مداخلات جراحی اورژانس را داده است. با این حال، بیماران دارای بیماری عروقی زمینه‌ای، ترومای عروقی و دیگر بیماری‌های همزمان در خطر عوارض ترومبوآمبولیک هستند که بر هر دو سیستم شریانی و وریدی اثر می‌گذارد. بنابراین استفاده از فاکتور ۷ فعال (VIIa) در این موارد به تجویز دوز پایین آن محدود می‌شود (تنها برای چند تزریق محدود). پایش دقیق عوارض عروقی کاملاً لازم است.

اختلالات انعقادی همراه با نارسایی کبد

کبد برای هموستاز جنبهٔ حیاتی دارد، زیرا محل ساخت و پاکسازی (برداشت) بیشتر پروتئین‌های انعقادپیش‌بر و پروتئین‌های ضدّ انعقادی طبیعی و نیز اجزای اصلی دستگاه فیبرینولیز است. نارسایی کبد با خطر بالای خونریزی همراه است، که دلیل آن کاهش ساخت فاکتورهای انعقادپیش‌بر و تشدید فیبرینولیز است. ترومبوسیتوپنی در مبتلایان به بیماری کبدی شایع است و می‌تواند ناشی از اسپلنومگالی احتقانی (هیپراسپلنیسم) یا کاهش طول عمر پلاکت‌ها بر اثر واکنش‌های ایمونولوژیک (سیروز صفراوی اولیه) باشد. افزون بر این، بسیاری از ناهنجاری‌های آناتومیک ثانوی به بیماری زمینه‌ای کبد موجب پیشبرد بیشتر خونریزی می‌شوند (جدول ۳-۱۴۱).

دیس‌فیبرینوژنمی یافته‌ای نسبتاً شایع در مبتلایان به بیماری کبدی است، و دلیل آن اختلال در روند پلی‌مریزاسیون فیبرین است. پیدایش DIC همزمان با بیماری مزمن کبد ناشایع نیست و می‌تواند خطر خونریزی را افزایش دهد. ارزیابی آزمایشگاهی برای دست‌یابی به یک راهبرد درمانی بهینه الزامی است (چه جهت مهار خونریزی مستمر و چه جهت آماده‌سازی مبتلایان به بیماری کبدی برای اقدامات تهاجمی). نوعاً این بیماران با PT، aPTT، و TT طولانی (بسته به میزان آسیب کبد)، ترومبوسیتوپنی، و میزان طبیعی یا اندکی افزایش‌یافتهٔ FDP رجوع می‌کنند. سطح فیبرینوژن فقط در هپاتیت برق‌آسا، سیروز جبران‌نشده،

۱- بازیابی

2- procoagulant

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

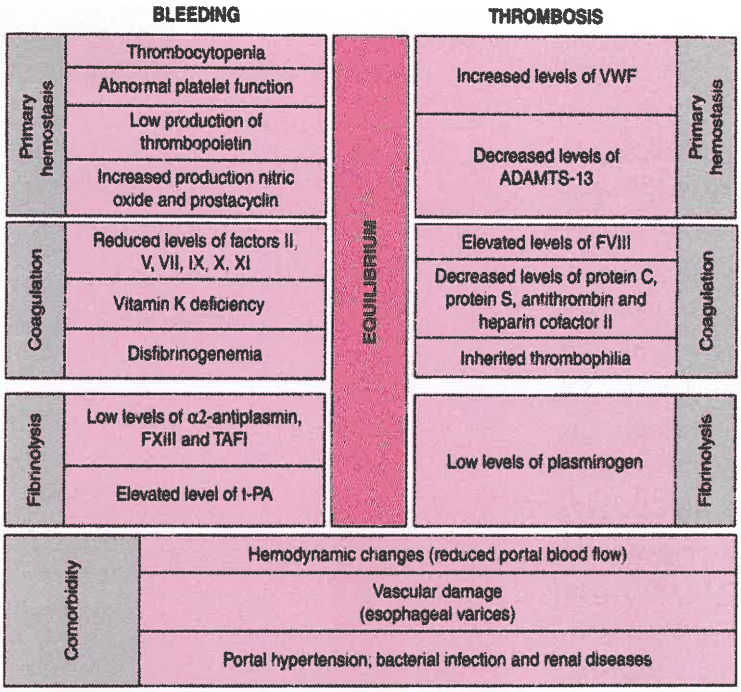
جدول ۳-۱۴۱ اختلالات انعقادی و هموستاز در بیماری کبدی
خونریزی
هیپرتانسیون پورت
واریس‌های مری
ترومبوسیتوپنی
اسپلنومگالی
DIC مزمن یا حاد
کاهش ساخت فاکتورهای انعقاد
نارسایی هپاتوسیت
کمبود ویتامین K
فیبرینولیز سیستمیک
DIC
دیس‌فیبرینوژنمی
ترومبوز
کاهش ساخت مهارگرهای انعقاد: پروتئین C، پروتئین S، آنتی‌ترومین
نارسایی هپاتوسیت
کمبود ویتامین K (پروتئین C، پروتئین S)
ناتوانی در پاکسازی پروتئین‌های انعقادی فعال‌شده (DIC)
دیس‌فیبرینوژنمی
یاتروژنیک (پزشک‌زاد): تزریق عصاره‌های کمپلکس پروترومبین
داروهای ضدّ فیبرینولیز: اسید ε- آمینوکاپروئیک (EACA)، اسید ترانگزامیک

یا بیماری پیشرفتهٔ کبد، یا در صورت وجود DIC کاهش می‌یابد. وجود TT طولانی و سطوح طبیعی فیبرینوژن و FDP بر دیس‌فیبرینوژنمی دلالت دارد. سطح FVIII در بیماران مبتلا به نارسایی کبد غالباً طبیعی یا بالا است، و سطوح پایین نشانگر اضافه شدن DIC هستند. از آنجا که FV فقط در هپاتوسیت‌ها ساخته می‌شود و یک پروتئین وابسته به ویتامین K نیست، سطوح پایین FV می‌توانند شاخصی از نارسایی هپاتوسیت باشند. سطوح طبیعی FV و سطوح پایین FVII بر کمبود ویتامین K دلالت دارند. سطوح ویتامین K ممکن است در بیماران مبتلا به نارسایی کبد کاهش یابند، و دلایل آن عبارتند از کاهش ذخایر آن در بیماری هپاتوسیت، تغییر در اسیدهای صفراوی، یا کلستاز (که می‌تواند جذب ویتامین K را کاهش دهد). جایگزینی (جبران) ویتامین K می‌تواند برای بهبود هموستاز مطلوب و مفید باشد (۱۰mg از طریق تزریق آهستهٔ درون وریدی).

درمان با FFP مؤثرترین روش اصلاح هموستاز در بیماران مبتلا به نارسایی کبد است. [illegible] (۵-۱۰mL/kg)؛ هر کیسه محتوی تقریباً ۱۰۰mL جهت اطمینان از دست‌یابی به ۲۰-۱۰٪ میزان طبیعی فاکتورهای انعقادی (اما نه اصلاح PT یا aPTT) کفایت می‌کند. حتّی دوزهای بالای FFP (۲۰mL/kg) زمان‌های انعقاد را در همهٔ بیماران اصلاح نمی‌کنند. پایش نشانه‌های بالینی و زمان‌های انعقاد مشخص خواهد کرد که آیا دوزهای مکرر ۱۲-۸ ساعت پس از تزریق اولیه مورد نیازند یا خیر. جهت مهار یک خونریزی مستمر هنگامی که شمارش پلاکت‌ها کمتر از ۱۰,۰۰۰-۲۰,۰۰۰/μL^3 است یا بلافاصله پیش از یک اقدام تهاجمی در صورتی که شمارش آنها کمتر از ۵۰,۰۰۰/μL^3 است، عصاره‌های پلاکت الزام دارند. کرایوپرسیپیتا فقط هنگامی الزام دارد که سطح فیبرینوژن کمتر از ۱۰۰mg/mL باشد؛ دوز آن شش کیسه در روز برای یک بیمار ۷۰ کیلوگرمی است. همان‌گونه که در بالا ذکر شد، به دلیل خطر بالای عوارض ترومبوزی از تزریق PCC در بیماران مبتلا به نارسایی کبد باید خودداری شود. بی‌خطر بودن (ایمنی) داروهای ضدّ فیبرینولیز جهت مهار خونریزی در بیماران مبتلا به نارسایی کبد هنوز کاملاً مشخص نشده است، و از مصرف آنها باید خودداری شود.

بیماری کبدی و ترومبوآمبولیسم فنوتیپ خونریزی بالینی ناشی از هموستاز در بیماران مبتلا به بیماری پایدار کبدی اغلب خفیف یا حتی بدون علامت است. با این‌وجود، با پیشرفت بیماری، ثبات تعادل هموستازی کمتر شده و بسیار راحت‌تر از افراد سالم دچار اختلال می‌گردد. علاوه بر این، تعادل هموستازی تحت تأثیر عوارض همراه مانند عفونت‌ها و نارسایی کلیوی تضعیف می‌شود (شکل ۴-۱۴۱). براساس عوارض خونریزی بالینی در بیماران مبتلا به سیروز و شواهد آزمایشگاهی کاهش انعقاد مثل PT/aPTT طولانی، از مدت‌ها قبل تصور می‌شود که این بیماران بر علیه بیماری ترومبوزی محافظت می‌گردند. با این وجود، مجموع تجربه بالینی نشان داده است که این بیماران به ویژه کسانی که بیماری کبدی پیشرفته دارند در معرض خطر ترومبوز هستند. اگرچه افزایش انعقادپذیری می‌تواند وقوع ترومبوز وریدی را براساس ترید ویرشو توجیه کند اما تغییرات همودینامیک و آسیب عروقی نیز ممکن است یک عامل کمک‌کننده باشد و به طور بالقوه در بیماران مبتلا به بیماری کبدی رخ می‌دهند. ترومبوز مرتبط با بیماری کبد به ویژه ترومبوز وریدهای

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۴-۱۴۱. تعادل هموستاز در بیماری کبدی.
TAFI= مهار فیبرینولیتیک فعال شده توسط ترومبین؛ t-PA= فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی؛ VWF= فاکتور فون‌ویلبراند.

پورتال و مزانتریک در بیماران مبتلا به سیروز پیشرفته شایع هستند. تغییرات همودینامیک مثل کاهش جریان پورت و شواهد ترومبوفیلی ارثی ممکن است خطر ترومبوز ورید پورت را در بیماران مبتلا به سیروز افزایش دهد که مطرح‌کننده نقش افزایش انعقادپذیری در این بیماران است. بیماران مبتلا به بیماری کبدی به طور محسوسی (۰/۵ تا ۱/۹٪) دچار ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی می‌شوند. با توجه به این یافته‌ها، در بیماری کبدی پیشرفته حتی با طولانی‌بودن زمان معمول انعقاد، رد کردن ترومبوز اشتباه است و بایستی در اصلاح بیش از حد این ناهنجاری‌های آزمایشگاهی احتیاط شود.

مهارگرهای اکتسابی فاکتورهای انعقادی یک مهارگر اکتسابی بیماری‌ای با میانجی‌گری واکنش‌های ایمونولوژیک است که با حضور یک اتوآنتی‌بادی علیه یک فاکتور انعقادی خاص مشخص می‌شود. FVIII شایع‌ترین هدفی است که آنتی‌بادی علیه آن تشکیل می‌شود، اما مهارگرهای ضدّ پروترومبین، FV، FIX، FX، و FXI نیز گزارش شده‌اند. بیماری عمدتاً در بزرگسالان مسن (با میانگین سنی ۶۰ سال) رخ می‌دهد، اما گاه در زنان حامله یا زایمان‌کرده بدون سابقهٔ قبلی خونریزی نیز یافت می‌شود. در ۵۰٪ بیماران واجد مهارگر، هیچ بیماری زمینه‌ای در زمان تشخیص یافت نمی‌شود. در نیم دیگر بیماران، علل مربوطه عبارتند از بیماری‌های خودایمن، بدخیمی (لنفوم‌ها، سرطان پروستات)، بیماری‌های پوستی، و حاملگی. اپیزودهای خونریزی غالباً درون بافت‌های نرم و مجاری گوارشی یا ادراری و پوست روی می‌دهند. برخلاف هموفیلی، همارتروز نادر است. خونریزی‌های پشت صفاقی و سایر خونریزی‌های تهدیدگر زندگی ممکن است به ناگهان پدیدار شوند. میزان کلی مرگ‌ومیر در بیمارانِ درمان‌نشده از ۸ تا ۲۲٪ متغیر است، و بیشتر موارد مرگ در عرض چند هفتهٔ نخست پس از ظهور بیماری رخ می‌دهند. تشخیص براساس aPTT طولانی همراه با PT و TT طبیعی قرار دارد. پس از مخلوط کردن پلاسمای تحت آزمایش با همان میزان از پلاسمای طبیعیِ ذخیره‌شده (تجمع‌یافته) به مدت ۲ ساعت در ۳۷°C، aPTT همچنان طولانی باقی می‌ماند. سنجهٔ بِتِسدا با استفاده از پلاسمای فاقد FVIII همان‌گونه که برای تشخیص وجود مهارگر در هموفیلی انجام می‌شود، تشخیص را مسجل خواهد کرد. خونریزی شدید و عمده با محصولاتی مانند PCC/PCCa، یا FVIIa نوترکیب درمان می‌شود.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

برخلاف هموفیلی، مهارگرها در بیماران غیرهموفیل، به‌طور معمول به سرکوب ایمنی پاسخ می‌دهند و درمان در بیشتر موارد باید زود شروع شود. انتخاب اول استروئید یا ترکیب استروئید با درمان سیتوتوکسیک (مانند سیکلوفسفامید) است که با ریشه‌کنی کامل مهارگرها در بیشتر از ۷۰٪ بیماران همراه است. گاماگلوبولین وریدی با دوز بالا و آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CD20 در بیماران با اتوآنتی‌بادی علیه فاکتور ۸ مؤثر است. با این حال هیچ شاهد محکمی وجود ندارد که این درمان‌های جایگزین بر داروهای سرکوب‌کننده ایمنی خط اول ارجح است. مهم اینکه، عود مهارگر فاکتور ۸ (حداکثر تا ۲۰٪) در ۶ ماه اول پس از قطع درمان سرکوب ایمنی نسبتاً شایع است. بنابراین، پس از ریشه‌کنی، بیماران باید به صورت منظم برای مداخلات درمانی یا قبل از اقدامات تهاجمی پیگیری شوند.

ترومبین موضعی مشتق از پلاسمای گاو و انسان در ایالات متحده و سراسر دنیا به طور شایعی استفاده می‌شوند. این عوامل مؤثر در هموستاز در حین جراحی بزرگ مثل قلبی ـ عروقی، توراسیک، نورولوژیک، لگن و تروما و نیز سوختگی‌های شدید استفاده می‌شوند. ایجاد آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن حیوانی یا محتویات آن (پروتئین انعقادی گاوی) با عوامل انعقادی انسانی واکنش متقاطع داشته و ممکن است عملکرد آنها را مختل نموده و منجر به خونریزی شود.

ویژگی‌های بالینی این آنتی‌بادی‌ها شامل خونریزی ناشی از نقص هموستازی اولیه یا اختلال انعقادی است که گاهی می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد. تشخیص بالینی این اختلال انعقادی اکتسابی اغلب با این واقعیت مشکل‌ساز می‌شود که دورهٔ خونریزی ممکن است در حین یا پس از جراحی بزرگ روی دهند در حالی که خود این مداخلات نیز می‌توانند منجر به بروز این حوادث گردند.

قابل توجه است که خطر این عارضه با قرارگیری مکرر در برابر فرآورده‌های ترومبین موضعی افزایش می‌یابد، بنابراین، یک شرح حال دقیق پزشکی از مداخلات جراحی قبلی که ممکن است دهه‌ها قبل روی داده باشد برای ارزیابی خطر حیاتی است.

ناهنجاری‌های آزمایشگاهی به صورت طولانی‌شدن aPTT و PT منعکس می‌شود که اغلب با دریافت FFP و ویتامین K اصلاح نمی‌شود. نتایج غیرطبیعی آزمایشگاهی را نمی‌توان با مخلوط کردن قسمت‌های مساوی از پلاسمای طبیعی اصلاح نمود که نشان‌دهندهٔ وجود آنتی‌بادی‌های مهاری است. تشخیص یک آنتی‌بادی ویژه با شناسایی فعالیت باقیماندهٔ فاکتور FV انسانی یا سایر فاکتورهای انعقادی انسانی مشکوک به دست می‌آید. در حال حاضر هیچ روش تجاری ویژه برای اختلال انعقادی ترومبین گاوی وجود ندارد.

هیچ راهکار درمانی اثبات شده‌ای موجود نیست. تزریق پلاکت به عنوان منبعی از جایگزینی FV برای بیماران دارای مهارکنندهٔ FV استفاده شده است. تزریقات مکرر FFP و مکمل ویتامین K ممکن است بیشتر از آنکه به تنهایی به عنوان درمان مؤثر اختلال انعقادی بکار روند، به عنوان درمان کمکی همزمان استفاده شوند. تجربه با FVIIa نوترکیب به عنوان یک مادهٔ فرعی محدود است و نتایج آن به طور کلی ضعیف است. درمان‌های ویژه برای ریشه‌کنی آنتی‌بادی‌ها براساس سرکوب ایمنی با استروئیدها، ایمونوگلوبولین‌های وریدی یا پلاسمافرز سریال به طور موردی گزارش شده است. بیماران بایستی از هرگونه استفاده از مادهٔ ترومبین موضعی در آینده اجتناب کنند.

اخیراً، فرآورده‌های جدید مشتق از پلاسما و ترومبین انسانی نوترکیب برای هموستاز موضعی توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته‌اند. این فرآورده‌ها نسبت به محصولات نسل اول ترومبین گاوی، کارآیی هموستازی با ایموژنیسیتی کاهش یافته را نشان داده‌اند.

وجود آنتی‌کوآگولان (ضدّ انعقاد) لوپوسی می‌تواند با بیماری ترومبوزی وریدی یا شریانی همراه باشد. با این حال، در آنتی‌کوآگولان لوپوسی خونریزی نیز گزارش شده است، و علت آن وجود آنتی‌بادی‌های ضدّ پروترومبین است، که موجب هیپوپروترومبینمی می‌شود. در هر دو بیماری یک PTT طولانی دیده می‌شود که با مخلوط کردن اصلاح نمی‌شود. برای تمایز مهارگرهای اکتسابی از آنتی‌کوآگولان‌های لوپوسی، باید دانست که آزمون سم رقیق افعی راسل[1] و آزمون فسفولیپیدهای فاز شش‌وجهی[2] در بیمارانِ واجد یک مهارگر اکتسابی منفی، و در بیمارانِ واجد آنتی‌کوآگولان‌های لوپوسی مثبت خواهند بود. افزون بر این، آنتی‌کوآگولان لوپوسی در فعالیت انعقادی بسیاری از فاکتورها (FXI ،FXII ،FIX ،FVIII) اختلال ایجاد می‌کند، درحالی که مهارگرهای اکتسابی مختص یک فاکتور واحد هستند.

1- dilute Russell's vipor venom test

2- hexagonal phase

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ترومبوز شریانی و وریدی ۱۴۲

Jane E. Freedman, Joseph Loscalzo

مروری بر ترومبوز

نگاه کلی

ترومبوز (انسداد جریان خون به علت تشکیل لخته) ممکن است در نتیجه آنوکسی بافتی و آسیب بافتی ایجاد شود و یک علت اصلی عوارض مرگ‌ومیر در طیف وسیعی از بیماری‌های شریانی و وریدی و جمعیت بیمار است. در سال ۲۰۰۹ در ایالات متحده، حدود ۷۸۵,۰۰۰ فرد یک واقعه جدید ترومبوز کرونری داشتند و حدود ۴۷۰,۰۰۰ نفر یک اپیزود ایسکمی تکرار شده داشتند. در هر سال، حدود ۷۹۵,۰۰۰ نفر یک سکته مغزی جدید یا راجعه دارند. تخمین زده می‌شود که ۳۰۰,۰۰۰ تا ۶۰۰,۰۰۰ نفر در هر سال یک رخداد آمبولی ریه یا ترومبوز ورید عمقی دارند. در وضعیت غیر بیمار، هموستاز فیزیولوژیک یک اثر متقابل را بین فاکتورهای پیش‌برنده و مهارکننده تشکیل لخته نشان می‌دهد که به نفع تشکیل لخته است. این پاسخ از این نظر مهم است که از خونریزی کنترل نشده و خونروی (exsanguination) به دنبال آسیب جلوگیری نماید. در موارد خاص، روندهای مشابه که هموستاز طبیعی را تنظیم می‌کنند، می‌توانند سبب ترومبوز پاتولوژیک شده و انسداد وریدی یا شریانی ایجاد کنند. مهم اینکه، بسیاری از مداخلات درمانی شایع نیز، تعادل هموستاز ـ ترومبوز را به صورت نامطلوب تغییر می‌دهند.

هموستاز و ترومبوز از ابتدا توسط ایفای نقش سه عامل: جدار عروق، پروتئین‌های انعقادی و پلاکت‌ها ایجاد می‌گردد. علت بسیاری از بیماری‌های عروقی حاد و شایع، تشکیل ترومبوز داخل یک رگ می‌باشد که شامل انفارکتوس میوکارد حوادث ترومبوتیک عروقی مغز و ترومبوز وریدی ایسکمی بافتی است، روند پاتوفیزیولوژی دربرگیرنده این پاتولوژی‌ها شباهت‌ها و تفاوت‌های مشخصی دارد. در حالی که بسیاری از مسیرهای تنظیم‌کنندهٔ تشکیل ترومبوز مشابه آنهایی است که هموستاز را تنظیم می‌کنند، روندهای آغازگر ترومبوز که اغلب آنها را تداوم می‌بخشند مجزا هستند و می‌تواند در موارد بالینی و ژنتیکی مختلف، تفاوت داشته باشند. در ترومبوز وریدی، وضعیت افزایش انعقادپذیری اولیه انعکاس‌دهندهٔ نقایص پروتئین‌های تأثیرگذار بر انعقاد و یا فیبرینولیز می‌باشد و وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری ثانویه، ناهنجاری‌های عروق خونی و جریان خون که منجر به ترومبوز می‌شود را دربر می‌گیرد. برعکس، ترومبوز شریانی بسیار وابسته به وضعیت دیواره عروقی، پلاکت و عوامل مرتبط با جریان خون است.

ترومبوز شریانی

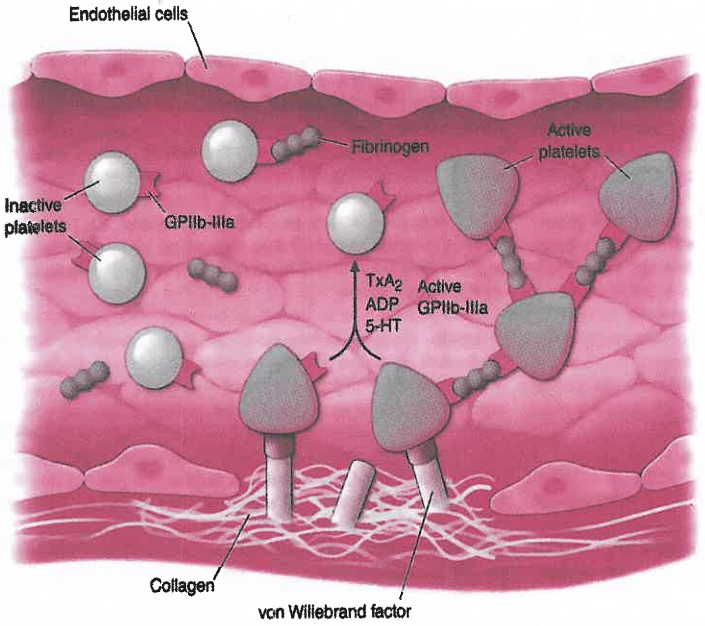
مروری بر ترومبوز شریانی

در ترومبوز شریانی، پلاکت و ناهنجاری‌های جدار رگ به طور معمول نقش کلیدی در انسداد عروقی ایفا می‌کنند. ترومبوز شریانی از طریق یک سری مراحل متوالی تشکیل می‌شود که در آنها پلاکت به جدار رگ می‌چسبد، پلاکت‌های اضافی به کار گرفته می‌شوند و ترومبین فعال می‌گردد (شکل ۱-۱۴۲). تنظیم چسبندگی پلاکت، فعال‌سازی، تجمع و به کارگیری پلاکت‌های جدید به طور مفصل در ادامه توضیح داده می‌شود. علاوه بر این، در حالی که عملکرد اولیه پلاکت‌ها تنظیم هموستاز است، درک ما از نقش آنها در سایر روندها مثل ایمنی، ترمیم زخم و التهاب در حال پیشرفت است.

ترومبوز شریانی و بیماری عروقی

ترومبوز شریانی یک علت عمده ناتوانی و مرگ‌ومیر در ایالات متحده است و در سراسر دنیا در حال افزایش می‌باشد. با وجود اینکه این میزان در ایالات متحده کاهش یافته است، اما بار کلی آن بالا باقی مانده است و مسئول حدود ۳۳٪ از موارد مرگ است. بیماری عروق قلبی علت ۱ مورد از هر ۵ مورد مرگ در ایالات متحده است. علاوه بر ۷۸۵,۰۰۰ آمریکایی که یک حادثه کرونری جدید خواهند داشت، سالیانه ۱۹۵,۰۰۰ مورد انفارکتوس میوکارد اولیه و خاموش نیز رخ می‌دهد. با اینکه میزان سکته مغزی در حدود یک‌سوم کاهش یافته است، در هر سال، حدود ۷۹۵,۰۰۰ نفر یک سکته مغزی جدید یا راجعه را تجربه می‌کنند، اگرچه تمام آنها به وسیله انسداد ترومبوتیک عروقی ایجاد نمی‌شوند. تقریباً ۶۱۰,۰۰۰ مورد سکته مغزی حوادث اولیه هستند و ۱۸۵,۰۰۰ مورد حوادث راجعه می‌باشند، تخمین زده می‌شود که یک مورد از هر ۱۸ مورد مرگ در ایالات متحده مربوط به سکته مغزی است.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۱-۱۴۲. فعال‌سازی پلاکت و ترومبوز. پلاکت‌ها در شکل غیرفعال در دستگاه عروقی در چرخش هستند. آسیب به اندوتلیوم و یا محرک‌های خارجی پلاکت‌ها را فعال می‌کنند و منجر به چسبندگی آنها به فاکتور فون‌ویلبراند و کلاژن زیراندوتلیالی در معرض قرار گرفته می‌شوند. این چسبندگی منجر به فعال‌سازی پلاکت، تغییرشکل و ساخت و رهاسازی TXA2 و سرتونین (5-HT) و ADP می‌گردد. محرک پلاکتی باعث تغییر تطابقی در گیرنده گلیکوپروتئینی اینتگرین پلاکتی IIb/IIIa می‌شود که منجر به اتصال با تمایل بالا به فیبرینوژن و تشکیل ترومبوز پلاکتی پایدار می‌گردد (TXA2 ترومبوکسان، 5-HT سروتونین).

پلاکت

بسیاری از روندها در پلاکت‌ها با سایر انواع سلول‌ها یکسان است مثل وجود گیرنده‌های ویژه و مسیرهای ارسال پیام، با این وجود، برخلاف اغلب سلول‌ها، پلاکت‌ها فاقد هسته بوده و قادر به وفق‌دادن خود با تغییر شرایط بیولوژیک که از تغییر رونویسی ژن حاصل می‌شود نیستند. پلاکت‌ها توانایی اندک ساختن پروتئین از mRNA و میکرو RNA منتقل شده به داخل سلول و مشتق از مگاکاریوسیت‌ها را حفظ می‌کنند. اغلب مولکول‌های مورد نیاز در پاسخ به محرک‌های مختلف، در گرانول‌های ذخیره‌ای و ساختمان‌های غشایی نگهداری می‌شوند.

پلاکت‌ها دیسکی‌شکل، بسیار کوچک، بدون هسته (قطر ۱-۵μm) می‌باشند که در خون با غلظت ۲۰۰-۴۰۰,۰۰۰/μL و متوسط طول عمر ۱۰-۷ روز در گردش هستند. پلاکت‌ها از مگاکاریوسیت‌ها (سلول‌های هماتوپوئزی پلی‌پوئید که در مغز استخوان یافت می‌شوند) مشتق می‌گردند. تنظیم‌کنندهٔ اولیه تشکیل پلاکت ترومبوپویتین (TPO) است. سازوکار دقیق تولید مگاکاریوسیت‌ها و آزادسازی پلاکت‌ها در شکل کامل خود روشن نیست، اما این روند احتمالاً شامل این مراحل است: تشکیل پیش‌پلاکت‌ها، ساختارهای شبه پای کاذب که به وسیله بیرون‌زدگی سیتوپلاسم از جوانهٔ پلاکتی ایجاد می‌شود. گرانول‌های پلاکتی در مگاکاریوسیت‌ها قبل از ترومبوپوئزیس ساخته می‌شوند و شامل ردیفی از واسطه‌های پیش‌ترومبوزی، پیش‌التهابی و ضد میکروبی می‌باشند. دو نوع عمده از گرانول‌های پلاکتی (آلفا و متراکم)، توسط اندازه، مقدار و محتوا از یکدیگر افتراق داده می‌شوند. گرانول‌های آلفا حاوی پروتئین‌های انعقادی محلول، مولکول‌های چسبندگی، فاکتورهای رشد، اینتگرین‌ها، سیتوکین‌ها و تعدیل‌کننده‌های التهابی هستند. گرانول‌های متراکم پلاکتی (گرانول dense) کوچکتر از گرانول‌های آلفا هستند و فراوانی کمتری دارند. در حالی که گرانول‌های آلفا

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

محتوی پروتئین‌هایی هستند که در پاسخ التهابی مهم‌تر می‌باشند، گرانول‌های متراکم حاوی غلظت‌های بالایی از مولکول‌های کوچک شامل ADP و سروتونین هستند که بر روی تجمع پلاکتی تأثیر می‌گذارند.

چسبندگی پلاکتی (شکل ۱-۱۴۲ را ببینید) تشکیل ترومبوز به وسیله چسبیدن پلاکت‌ها به جدار عروق آسیب دیده شروع می‌شود. آسیب محتوای زیر اندوتلیالی مسؤول به راه‌اندازی فعالیت مجدد پلاکت، شامل کلاژن، فاکتور فون‌ویلبراند، فیبرونکتین و سایر پروتئین‌های چسبنده مثل ویترونکتین و ترومبوسپوندین را در معرض قرار می‌دهد. پاسخ هموستاتیک ممکن است براساس وسعت آسیب، پروتئین‌های ویژه در معرض قرارگرفته و نیز شرایط جریان خون متفاوت باشد. پروتئین‌های خاصی بر روی سطح پلاکتی بیان می‌شوند که متعاقباً تجمع پلاکتی القاشده توسط کلاژن، به ویژه تحت شرایط جریان خون، را تنظیم می‌کنند و شامل گلیکوپروتئین (GP) IV، GPVI و اینتگرین $\alpha_2\beta_1$ هستند. گیرندهٔ چسبنده کمپلکس GPIb-IX-V هم در مرکز چسبندگی پلاکت و هم در آغاز فعال‌سازی پلاکت قرار دارد. آسیب به جدار عروق خونی، فاکتور فون‌ویلبراند زیر اندوتلیالی و کلاژن را در معرض خون در گردش قرار می‌دهد. کمپلکس GPIb-IX-V به فاکتور فون‌ویلبراند در معرض قرار گرفته متصل شده و منجر به چسبندگی پلاکت می‌شود (شکل ۱-۱۴۲). علاوه بر این، تلاقی کمپلکس GPIb-IX-V با لیگاند مسیرهای انتقال پیام را القا می‌کند که منجر به فعال‌سازی پلاکت می‌گردد. فاکتور فون‌ویلبراند متصل به GPIb-IX-V، یک تغییر انطباقی وابسته به کلسیم را در گیرنده GPIIb/IIIa، پیش می‌برد، منجر به تغییرشکل این گیرنده از جایگاه غیرفعال با تمایل پایین به فیبرینوژن به سمت گیرنده فعال با تمایل بالا به فیبرینوژن می‌گردد.

فعال‌سازی پلاکت فعال‌سازی پلاکت به وسیله تعدادی از گیرنده‌های سطحی کنترل می‌شود که عملکردهای مختلفی را در روندهای فعال‌سازی تنظیم می‌کنند. گیرنده‌های پلاکتی روندهای متمایز زیادی را کنترل می‌کنند و به وسیله آگونیست‌های مختلف و وسیع و پروتئین‌های چسبنده که منجر به درجات متغیری از فعال‌سازی می‌گردد تحریک می‌شوند. به طور کلی، تحریک گیرنده‌های پلاکتی دو روند ویژه را به راه می‌اندازد: (۱) فعال‌سازی مسیرهای انتقال پیام داخلی که منجر به فعال‌سازی بیشتر پلاکت‌ها و رهاسازی گرانول‌ها می‌گردد و (۲) توانایی پلاکت‌ها جهت اتصال به سایر پلاکت‌ها/پروتئین‌های چسبنده. هر دو این روندها به تشکیل ترومبوز کمک می‌کنند. تحریک گیرنده‌های غیرترومبوزی منجر به چسبندگی پلاکتی یا تعامل با دیگر سلول‌های عروقی مانند سلول‌های اندوتلیال، نوتروفیل‌ها و مونونوکلئرها می‌شود.

بسیاری از گیرنده‌های هم‌خانواده و زیرخانواده بر روی پلاکت‌ها یافت می‌شوند که عملکردهای گوناگون پلاکتی را تنظیم می‌کنند. این گیرنده‌ها شامل خانواده‌ای از هفت گیرنده سراسر غشایی هستند که خانواده اصلی گیرنده آگونیستی - تحریکی می‌باشند. چندین گیرنده سراسر غشایی از این خانواده بر روی پلاکت‌ها یافت می‌شوند که شامل گیرنده‌های ADP، گیرنده‌های پروستاگلاندین و گیرنده‌های چربی و گیرنده‌های کموکین هستند. گیرنده‌های ترومبین بیشترین گیرنده‌های سراسر غشایی مذکور را بر روی پلاکت‌ها تشکیل می‌دهند. در میان آخرین گروه مذکور، اولین گیرنده‌ای که شناسایی شد گیرندهٔ فعال‌سازی پروتئاز ۱ (PAR1) بود. گیرنده‌های کلاس PAR سازوکار مشخص فعال‌سازی دارند که تجزیه ویژه انتهای N ترومبین را شامل می‌شود، و در مقابل به عنوان لیگاند گیرنده عمل می‌کند. سایر گیرنده‌های PAR که بر روی پلاکت‌ها وجود دارند شامل PAR2 (که توسط ترومبین فعال نشده است) و PAR4 می‌باشند. گیرنده‌های آدنوزین مسؤول هدایت و ارسال حوادث القا شده توسط ADP هستند که توسط اتصال ADP به گیرنده‌های پورینی موجود بر سطح پلاکت آغاز می‌شود. چندین گیرندهٔ مجزای ADP وجود دارد که به صورت $P2X_1$، $P2Y_1$، $P2Y_{12}$ طبقه‌بندی می‌شوند. فعال‌سازی گیرنده‌های $P2Y_{12}$ و $P2Y_1$ برای تجمع پلاکتی القاشده توسط ADP ضروری هستند. مشتقات تینوپریدین، کلوپیدوگرل و پراسوگرل، از نظر بالینی برای مهار تجمع پلاکتی القا شده توسط ADP استفاده می‌شوند.

تجمع پلاکتی فعال‌سازی پلاکت‌ها منجر به توالی سریعی از وقایع جهت انتقال پیام می‌شوند که شامل تیروزین کیناز، سرین/ ترئونین کیناز و فعال‌سازی کیناز چربی می‌باشند. در پلاکت‌های تحریک‌نشده، اینتگرین عمده پلاکتی GPIIb/IIIa در شکل غیرفعال حفظ می‌شود و به

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

عنوان گیرنده چسبندگی با تمایل کم به فیبرینوژن عمل می‌کند. این اینتگرین منحصر بفرد است زیرا تنها بر روی پلاکت‌ها بیان می‌شود. پس از تحریک، تداخل بین فیبرینوژن و GPIIb/IIIa ارتباطات داخل سلولی بین پلاکت‌ها را تشکیل می‌دهد که منجر به تجمع پلاکتی می‌گردد (شکل ۱-۱۴۲). یک تغییر تطابقی حساس به کلسیم در دنباله خارج سلولی GPIIb/IIIa، در نتیجه شبکه پیچیدهٔ ارسال پیام حوادث خارج سلولی به داخل سلول، اتصال به فیبرینوژن محلول در پلاسما با تمایل بالا را امکان‌پذیر می‌سازد. گیرندهٔ GPIIb/IIIa به عنوان معبر دوسویه جهت انتقال پیام با واسطهٔ GPIIb/IIIa که بلافاصله پس از اتصال فیبرینوژن رخ می‌دهد (خارج به داخل) در نظر گرفته می‌شود. این امر منجر به ارسال پیام داخل سلولی اضافی می‌گردد که تجمع پلاکتی را بیشتر تثبیت می‌کند و این تجمع را از یک روند برگشت‌پذیر به برگشت‌ناپذیر تغییر می‌دهد (داخل به خارج).

نقش پلاکت‌ها و ترومبوز در التهاب

التهاب نقش مهمی در مرحلهٔ ترومبوتیک حاد سندرم‌های کرونری حاد ایفا می‌کند. در موارد عفونت‌های تنفسی راه هوایی فوقانی حاد، افراد در معرض خطر بیشتری برای MI و سکته مغزی ترومبوتیک هستند. بیماران مبتلا به سندرم‌های حاد کرونری نه تنها تداخلات افزایش یافته بین پلاکتی دارند (تجمع همه نوع[1])، بلکه بین پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید نیز تداخلات افزایش یافته (تجمع دگرنوع[2]) در گردش خون قابل شناسایی هستند. تجمع آخر هنگامی تشکیل می‌شود که پلاکت‌ها فعال‌شده و به گلبول‌های سفید در گردش می‌چسبند. پلاکت‌ها از طریق P-selectin (CD62P) که بر روی سطح پلاکت‌های فعال‌شده بیان می‌شود به گیرندهٔ گلبول سفید، لیگاند ۱ گلیکوپروتئین P-selectin (PSGL-1) متصل می‌گردد. این ارتباط منجر به افزایش بیان CD18/CD11b (Mac-1) بر روی لکوسیت‌ها می‌شود که به نوبه خود از تداخلات بین پلاکت‌ها حمایت می‌کند و به طور نسبی از طریق فیبرینوژن دوظرفیتی این اینتگرین را به سطح مقابل پلاکتی، GbIIb/IIIa متصل می‌نماید. P-selectin بر روی سطح پلاکت نیز بیان عامل بافتی منوسیت‌ها را القا می‌کند که تشکیل فیبرین را پیش می‌برد.

علاوه بر تجمع پلاکت ـ منوسیت، تعدیل‌کننده ایمنی (لیگاند CD40 محلول [CD40L یا CD154]) نیز منعکس‌کننده ارتباط بین ترومبوز و التهاب است. لیگاند CD40 یک پروتئین سراسر غشایی سه‌تایی از خانواده فاکتور نکروز تومور است که با گیرندهٔ CD40، در روند التهابی منجرشونده به ترومبوز و آترواسکلروز نقش مهمی دارد. در حالی که بسیاری از سلول‌های ایمونولوژیک و عروقی در بیان CD40 و/یا لیگاند CD40 یافت شده‌اند، در پلاکت، لیگاند CD40 به سرعت پس از تحریک به سطح سلول جابه‌جا می‌شود و در ترومبوزهایی که به تازگی تشکیل شده‌اند در حد بالایی تنظیم می‌گردند. لیگاند CD40 که در سطح سلول بیان شده است از پلاکت جدا شده و به شکل قطعه محلول تولید می‌شود (لیگاند CD40 محلول).

ارتباطاتی نیز بین پلاکت‌ها، عفونت، ایمنی و التهاب اثبات شده است. عفونت‌های باکتریایی و ویروسی با افزایش گذرای خطر حوادث ترومبوتیک حاد مثل انفارکتوس حاد میوکارد و سکته مغزی مرتبط می‌باشند. علاوه بر این، پلاکت‌ها به طور قابل توجهی در پاتوفیزیولوژی و مرگ و میر بالای سپسیس سهیم هستند. بیان، کارکرد و ارسال مسیرهای هدایت گیرنده‌های شبه‌ناقوس[3] (TLRs) در پلاکت‌ها اثبات گردیده است. TLR2، TLR3 و TLR4 به‌طور مستقیم و غیرمستقیم پاسخ‌های ترومبوزی و التهابی پلاکت‌ها را فعال می‌کند و باکتری‌های زنده یک پاسخ پیش‌التهابی در پلاکت‌ها به طریق وابسته به TLR2 القا می‌کنند، که مطرح‌کننده مکانیسمی است که در آن باکتری‌ها و اجزای باکتریایی می‌توانند به طور مستقیم ترومبوز وابسته به پلاکت را فعال کنند.

ژنتیک ترومبوز شریانی

برخی مطالعات ترومبوز شریانی را با انواع مختلف ژنتیک مرتبط کرده‌اند (جدول ۱A-۱۴۲)؛ با این حال، این همراهی ضعیف است و در مطالعات بزرگ تأیید نشده است. شمارش پلاکتی و حجم متوسط پلاکتی با مطالعات مرتبط با ژنوم (GWAS[4]) بررسی شده‌اند و این رویکرد سیگنال‌های مرتبط با مناطق غیرکدکننده را شناسایی کرده است. از ۱۵ لوکوس صفت کمّی همراه با حجم متوسط پلاکتی و شمارش پلاکتی، یک لوکوس در

1- homotypic aggregates
2- heterotypic aggregates
3- Toll-like receptors
4- genome-wide association studies

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۱-۱۴۲ علل وراثتی ترومبوز شریانی وریدی

A. Arterial Thrombosis
Platelet Receptors
β3 and α2 integrins
P, A2 polymorphism
Fc(gamma)RIIA
GPIV T13254C polymorphism
GPIb
Thrombin receptor PAR1-5061 → D
Redox Enzymes
Plasma glutathione peroxidase
H2 promoter hapiotype
Endothelial nitric oxide synthase
−786T/C, −922A/G, −1468T/A
Paraoxonase
−107T allele, 192R allele
Homocysteine
Cystathionine β-synthase 833T → C
5,10-Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C → T
B. Venous Thrombosis
Procoagulant Proteins
Fibrinogen
−455G/A, −854G/A
Prothrombin (20210G → A)
Protein C Anticoagulant Pathway
Factor V Leiden: 1691G → A (Arg506Gln)
Thrombomodulin 1481C → T (Ala455Val)
Fibrinolytic Proteins with Known Polymorphisms
Tissue plasminogen activator (tPA)
7351C/T, 20 099T/C in exon 6, 27 445T/A in intron 10
Plasminogen activator inhibitor (PAi-1)
4G/5G insertion/deletion polymorphism at position −675
Homocysteine
Cystathionine β-synthase 833T → C
5,10-MTHFR 677C → T

12q24 قرار دارد و یک لوکوس خطر برای بیماری شریانی کرونری است. با این وجود، در زمینهٔ متغیربودن ژنتیک و کارکرد پلاکتی، مطالعات ابتدایی با ژنتیک دارویی سر و کار داشته‌اند. ژنتیک دارویی زمینه‌ای از فارماکولوژی است که با متغیربودن پاسخ دارویی بین افراد براساس تعیین‌کننده‌های ژنتیکی ارتباط دارد (جدول ۲-۱۴۲). این توجه از این موضوع منشأ گرفته است که تنوع‌پذیری وسیعی بین افراد در پاسخ به داروهای ضد ترومبوزی و فقدان یک توجیه شایع برای این تنوع وجود دارد. بهترین موردی که توضیح داده شده است مقاومت به آسپیرین است، اگرچه ناهمگونی برای سایر ضد ترومبوزها (برای مثال کلوپیدوگرل) نیز به طور وسیعی مورد آزمایش قرار گرفته است. به طور اولیه، تعیین‌کننده‌های ژنتیکی وابسته به پلاکت در سطوح مختلفی شامل (a) اثر دارویی، (b) تحمل و ظرفیت دارویی[1] و (c) متابولیسم

جدول ۲-۱۴۲ تفاوت‌های ژنتیکی و پاسخ‌های ژنتیک دارویی به مهارکننده‌های پلاکتی

تغییر بالقوه ژن	کلاس درمانی هدف	داروی خاص
P2Y12, P2Y1, CYP3A4, CYP2C19, CYP3A5	مهارکننده گیرنده ADP	کلوپیدوگرل، پراسوگرل
COX2, COX1	مهارکننده سیکلواکسیژناز	آسپیرین
PIA1/A2	مهارکننده‌های گیرنده	ابسیکسیماب، اپتیفیباتید، تیروفیبان
INTB3, GPIbA	مهارکننده‌های گیرنده گلیکوپروتئین IIb-IIIa	

دارویی تعریف شده‌اند. در بسیاری از ژن‌های پلاکتی تداخل آنها با داروهای ضد پلاکت و ضد ترومبوز، بررسی شده است.

بسیاری از بیماران پاسخ ناکافی به اثرات مهاری آسپیرین دارند. عوامل ارثی در تنوع‌پذیری سهیم هستند، با این وجود، آزمایشات خارج از بدن بر روی پاسخ‌دهی پلاکت باقیمانده پس از تجویز آسپیرین شواهد محکمی برای تداخل ژنتیک دارویی بین آسپیرین و COX1 یا سایر گیرنده‌های پلاکتی مرتبط فراهم نکرده‌اند. از این رو، در حال حاضر، هیچ اندیکاسیون بالینی برای تعیین ژنوتیپ جهت مطلوب‌ساختن کارآیی ضد پلاکتی آسپیرین وجود ندارد. برای کلوپیدوگرل که یک مهارکنندهٔ گیرندهٔ پلاکتی P2Y12 می‌باشد، اطلاعات اضافی مطرح‌کنندهٔ مسایل ژنتیکی است که ممکن است بر روی پاسخ‌دهی دارویی و استفاده از آن تأثیرگذار باشد. به نظر می‌رسد تنوع ژنتیکی مسئول در مورد گیرندهٔ P12Y12 مورد انتظار نباشد اما یک آنزیم مسئول متابولیسم دارویی است. کلوپیدوگرل یک پیش‌داروست و متابولیسم کبدی آن توسط آنزیم ویژه سیتوکروم P450 برای فعال‌سازی لازم است. ژن‌هایی که مراحل اکسیداتیو وابسته به CYP را کدگذاری می‌کنند پلی‌مرفیک هستند و ناقلین آلل‌های ویژه CYP2C19 و جایگاه CYP3A4، خاصیت تجمع‌پذیری

1- Drug compliance

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

پلاکت را افزایش داده‌اند. افزایش فعالیت پلاکتی نیز به طور ویژه‌ای با آلل CYP2C19*2 مرتبط هستند که منجر به از دست‌رفتن کارکرد پلاکتی در بیماران منتخب می‌شود. از آنجایی که تنوع‌پذیری ژنتیکی شایعی وجود دارد، در مطالعات بزرگ نشان داده شده است که این مشاهدات از نظر بالینی مرتبط می‌باشند. به‌طور خلاصه، اگرچه نبود عملکرد پلی‌مورفیسم CYP2C19 قوی‌ترین واریانت تأثیرگذار در پاسخ ضد پلاکتی و فارماکوکینتیک به کلوپیدوگرال است اما مسئول تنها ۱۲-۵ درصد تنوع در تجمع پلاکتی ناشی از ADP است. به‌علاوه، تنوع ژنتیکی به نظر نمی‌رسد در پیامدهای بالینی بیماران درمان شده با پراسوگرل یا تیکاگرلور، به‌طور محسوسی دخیل باشد.

ترومبوز وریدی

مرور کلی بر ترومبوز وریدی

انعقاد روندی است که در آن ترومبین فعال می‌شود و فیبرینوژن محلول پلاسما به فیبرین نامحلول تبدیل می‌گردد. این مراحل هم در هموستاز طبیعی و هم در روندهای پاتوفیزیولوژیک مؤثر بر تشکیل ترومبوز وریدی وجود دارند. اشکال اولیه ترومبوز وریدی شامل ترومبوز ورید عمقی (DVT) در اندام‌ها و آمبولی متعاقب آن به ریه‌هاست (آمبولی ریوی) که به بیماری ترومبوآمبولی وریدی اشاره می‌کند. ترومبوز وریدی به دلایل ارثی (جدول ۱B-۱۴۲) و اکتسابی (جدول ۳-۱۴۲) روی می‌دهند.

جدول ۳-۱۴۲ علل اکتسابی ترومبوز وریدی
جراحی
جراحی مغز و اعصاب
جراحی شکمی بزرگ
بدخیمی
سندرم آنتی‌فسفولیپید
سایر موارد
تروما
حاملگی
مسافرت طولانی‌مدت
چاقی
داروهای پیش‌گیری کننده بارداری خوراکی/ جایگزینی هورمون
اختلالات میلوپرولیفراتیو
پلی‌سیتمی ورا

ترومبوز ورید عمقی و آمبولی ریوی

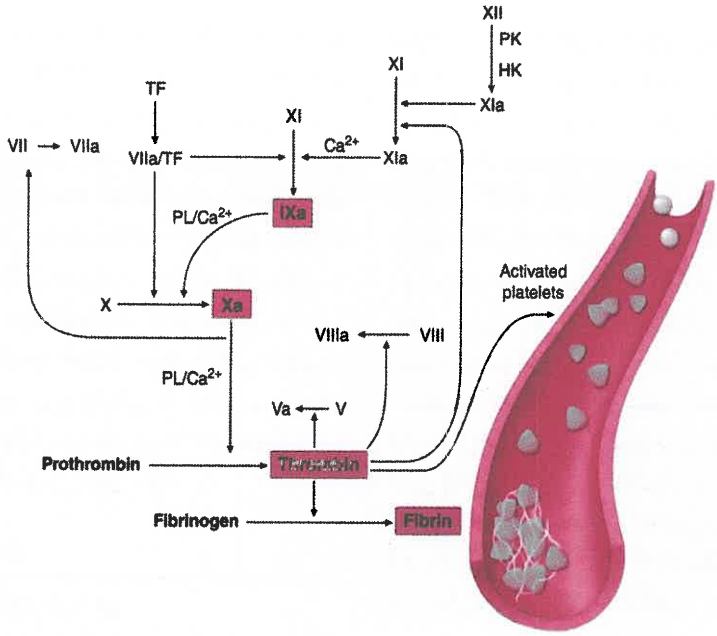
بیش از ۲۰۰,۰۰۰ مورد جدید ترومبوآمبولی وریدی هر ساله رخ می‌دهد. از این موارد، ۳۰٪ طی ۳۰ روز فوت می‌کنند و یک‌پنجم در زمینه آمبولی ریوی دچار مرگ ناگهانی می‌شوند؛ ۳۰٪ طی ۱۰ سال دچار ترومبوآمبولی وریدی راجعه می‌شوند اطلاعات حاصل از مطالعه ARIC میزان مرگ ۹٪ طی ۲۸ روز ناشی از ترومبوز ورید عمقی و ۱۵٪ مرگ ناشی از آمبولی ریوی را طی همین مدت گزارش کرده است. آمبولی ریوی در زمینه سرطان ۲۵٪ مرگ به دنبال دارد. میزان متوسط بروز اولین DVT در جمعیت عمومی ۵ در هر ۱۰,۰۰۰ فرد ـ سال می‌باشد؛ این میزان در زن و مرد پس از سازگار کردن فاکتورهای مرتبط با کنترل تولد و تولیدمثل مشابه است و به طور قابل توجهی با افزایش سن، زیاد می‌شود: ۲ تا ۳ در ۱۰,۰۰۰ فرد ـ سال در ۴۰-۳۹ سالگی تا ۲۰ در ۱۰,۰۰۰ فرد ـ سال در سنین ۷۹-۷۰ سالگی.

مرور کلی بر آبشار انعقادی و نقش آن در ترومبوز وریدی

انعقاد به این صورت تعریف می‌شود: تشکیل فیبرین توسط یک سری واکنش‌های آنزیمی مرتبط که در آن هر محصول واکنش زیموژن غیرفعال بعدی را به سرین پروتئاز فعال تبدیل می‌کند (شکل ۲-۱۴۲). این توالی هماهنگ آبشار انعقادی نامیده می‌شود و یک ساز و کار کلیدی در تنظیم هموستاز است. در مرکز عملکرد آبشار انعقادی اصول تقویت‌سازی وجود دارد: به دلیل یک سری واکنش‌های آنزیمی مرتبط، یک تحریک کوچک می‌تواند منجر به مقادیر بسیار بیشتری از فیبرین شود، که محصول نهایی از خونریزی در محل آسیب عروقی جلوگیری می‌کند. علاوه بر عوامل خطر شناخته شده مرتبط با افزایش انعقادپذیری، استاز و اختلال عملکرد عروقی، زمینه‌های تحقیقی جدیدی مشارکت ریزذرات پیش انعقادی، سلول‌های التهابی، میکروزیکول‌ها و ساختار فیبرین را نیز نشان داده‌اند.

آبشار انعقادی از ابتدا توسط آسیب عروقی شروع می‌شود که فاکتور بافتی را در معرض اجزاء خونی قرار می‌دهد (شکل ۲-۱۴۲). عامل بافتی نیز ممکن است در قطعات کوچک حاصل از سلول‌های خونی و تحت شرایط پاتوفیزیولوژیک در گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها یافت شود. فاکتور VII پلاسمایی یک لیگاند برای عامل بافتی است و با اتصال به آن که در محل آسیب عروقی وجود دارد فعال می‌گردد. اتصال

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۲-۱۴۲. خلاصه مسیر انعقادی. عوامل انعقادی ویژه ("a" نشانگر شکل فعال است) مسؤول تبدیل فیبرینوژن محلول پلاسما به فیبرین غیرمحلول است. این روند از طریق یک سری واکنش‌های مرتبطی رخ می‌دهد که در آن محصول فعال آنزیمی متعاقباً پروتئین غیرفعال پایین‌دست را به سرین پروتئاز فعال تبدیل می‌کند. علاوه بر این فعال‌سازی ترومبین منجر به تحریک پلاکت‌ها می‌شود. HK= کینینوژن با وزن مولکولی بالا؛ PK= پره کالکرین؛ TF= فاکتور بافتی.

FVII/VIIa به فاکتور بافتی جریان رو به پایین تبدیل عامل X (FX) به FX فعال (FXa) را فعال می‌کند. در یک واکنش جایگزین، کمپلکس عامل بافتی ـ FVII/FVIIa از ابتدا FIX را به FIXa تبدیل می‌کند که سپس FX را در ترکیب با کوفاکتور VIII (FVIIIa) فعال می‌کند. فاکتور Xa باکوفاکتور خود FVa، پروترومبین را به ترومبین و سپس فیبرینوژن پلاسمایی محلول را به فیبرین نامحلول تبدیل می‌نماید که منجر به تشکیل لخته یا ترومبوز می‌شود. ترومبین همچنین FXIII را به FXIIIa تبدیل می‌کند که یک ترانس‌گلوتامیناز است که با اتصال متقاطع به لخته فیبرینی، لخته فیبرینی را تثبیت می‌نماید. تشکیل ترومبوس تحت تأثیر مکانیسم‌های دخیل در ساختار فیبرین و پایداری فیبرین شامل واریانت‌های اختصاصی فیبرین قرار می‌گیرند و همچنین تشکیل ترومبوز و چگونگی تغییر تشکیل، قدرت و ساختار فیبرین توسط آنها، تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

چندین عامل ضد ترومبوزی نیز انعقاد را تنظیم می‌نمایند؛ که اینها شامل آنتی‌ترومبین، مهارکننده مسیر عامل بافتی (TFPI)، هپارین کوفاکتور II و پروتئین C/پروتئین S می‌باشند. تحت شرایط طبیعی، این عوامل، تولید ترومبین جهت جلوگیری از تشدید انعقاد و تشکیل ترومبوز را مهار می‌کنند. معمولاً، پس از اینکه لخته منجر به انعقاد در محل آسیب گردید و شروع به گسترش به سمت قطعات عروقی غیرآسیب‌دیده مجاور کرد، واکنش‌های ضد انعقادی که توسط اندوتلیوم طبیعی پوشیده شده‌اند در محدودکردن گسترش این لخته محافظتی هموستازی نقش محوری ایفا می‌کنند.

عوامل خطر ترومبوز وریدی

عوامل خطر ترومبوز وریدی به طور اولیه با وضعیت افزایش انعقادپذیری مرتبطند که می‌تواند ژنتیکی (جدول ۱-۱۴۲) یا اکتسابی یا مربوط به عدم تحرک و استاز وریدی باشد. پیش‌گویی کننده‌های مستقل برای عود ترومبوز شامل افزایش سن، چاقی، نئوپلاسم بدخیم و پارزی حاد انتهاها می‌باشد. تخمین زده می‌شود که ۸-۵ درصد جمعیت ایالات

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

متحده یک عامل خطر ژنتیکی شناخته شده برای استعداد ابتلا به ترومبوز وریدی دارند. اغلب، عوامل خطر متعددی در یک فرد وجود دارند. خطر قابل توجه که غیرقابل درمان هستند شامل جراحی‌های بزرگ ارتوپدی، شکمی یا نورولوژیک است. خطر متوسط با استراحت در بستر طولانی‌مدت، انواع ویژه سرطان، حاملگی، درمان جایگزینی هورمونی یا استفاده از روش‌های پیشگیری خوراکی و سایر شرایط بی‌تحرکی مثل مسافرت با هواپیما در مسافت طولانی ایجاد می‌شود. گزارش شده است که خطر ایجاد حوادث ترومبوآمبولی وریدی پس از مسافرت هوایی که بیش از ۴ ساعت طول بکشد دو برابر می‌شود، اگرچه خطر مطلق پایین باقی می‌ماند (۱ در ۶۰۰۰). خطر نسبی ترومبوآمبولی وریدی بین زنان حامله یا پس از زایمان ۴/۳ می‌باشد و بروز کلی آن (خطر مطلق) ۱۹۹/۷ در ۱۰۰,۰۰۰ خانم ـ سال است.

ژنتیک ترومبوز وریدی

(جدول ۲-۱۴۲ را ببینید) علل کمتر شایع ترومبوز وریدی مربوط به تفاوت‌های ژنتیکی است. این ناهنجاری‌ها شامل جهش‌های از دست‌دادن کارکرد آنتی‌کواگولان‌های اندوژن و نیز جهش‌های به دست‌آوردن کارکرد پروتئین‌های پیش‌انعقادی است. نقص آنتی‌ترومبین هتروزیگوت و هموزیگوت جهش فاکتور V لیدن به طور قابل توجهی خطر ترومبوز وریدی را افزایش می‌دهد. در حالی که نقایص ProC و ProS نادر هستند و ممکن است منجر به پورپورای برق‌آسای کشنده شوند، نقایص هتروزیگوت با خطر متوسط ترومبوز مرتبط هستند. ProC فعال با تخریب پروتئولیتیک FVa انعقاد را مختل می‌کند. بیماران مقاوم به فعالیت ProC فعال‌شده ممکن است یک جهش نقطه‌ای در ژن FV که بر روی کروموزوم ۱ واقع شده را داشته باشند که یک فاکتور V لیدن جهش یافته محسوب می‌شود. افزایش خطر خفیف به سطوح بالای عوامل پیش‌التهابی و نیز سطوح پایین مهارکننده مسیر عامل بافتی نسبت داده شده است. پلی‌مورفیسم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز و نیز هیپرهموسیستئینمی برای ترومبوز وریدی و نیز بیماری عروق شریانی عوامل خطر مستقل هستند؛ با این وجود، بسیاری از توصیفات ابتدایی تنوعات ژنتیکی و ارتباط آنها با ترومبوآمبولی در مطالعات بزرگتر و رایج‌تر زیر سؤال هستند.

فیبرینولیز و ترومبوز

ناهنجاری‌های ویژه‌ای در سیستم فیبرینولیتیک با افزایش ترومبوز مرتبط بوده است. عواملی مثل سطوح بالای فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA) و مهارکنندهٔ فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن نوع I (PAI-1) با کاهش فعالیت فیبرینولیتیک و افزایش خطر بیماری ترومبوتیک شریانی مرتبط بوده است. تنوعات ژنتیکی خاصی با کاهش فعالیت فیبرینولیتیک مرتبط است که شامل پلی‌مورفیسم جایگذاری/ حذف 4G/5G در ژن PAI-1 (فعال‌کنندهٔ پلاسمینوژن نوع I) می‌باشد. به علاوه جایگذاری/ حذف 311-bPAlu در اینترون ۸ tPA با افزایش ترومبوز ارتباط دارد؛ اگرچه ناهنجاری‌های ژنتیکی به طور ثابتی با تغییر کارکرد سطوح tPA مرتبط نبوده است، پرسش در مورد مکانیسم پاتوفیزیولوژیک متناسب با آن وجود دارد. مهارکننده فیبرینولیز قابل فعال‌شدن با ترومبین (TAFI) یک کربوکسی پپتیداز است که فیبرینولیز را تنظیم می‌کند؛ سطوح بالای TAFI پلاسما با افزایش خطر ترومبوز وریدی عمقی و بیماری قلبی ـ عروقی همراه بوده است.

سندرم متابولیک همچنین با تغییر فعالیت فیبرینولیتیک همراه است. این سندرم که شامل چربی شکم (چاقی مرکزی) و تغییر متابولیسم گلوکز و انسولین، دیس‌لیپیدمی و افزایش فشارخون است با آتروترومبوز نیز همراه می‌باشد. مکانیسم افزایش ترومبوز به نظر می‌رسد هم به دلیل تغییر کارکرد پلاکتی و هم تغییر وضعیت پیش‌انعقادی و هیپوفیبرینولیتیک است. یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های پیش‌ترومبوزی اثبات شده که در این سندرم گزارش گردیده، افزایش سطوح پلاسمایی PAI-1 می‌باشد.

التهاب علاوه بر مشارکت در عملکرد پلاکتی، در تشکیل لخته وابسته به انعقاد و نیز حل شدن لخته نقش دارد. نوتروفیل‌های پلی‌مورفونوکلئر و منوسیت‌ها/ماکروفاژها (هر دو) در افزایش چند برابر هم‌پوشانی عملکرد ترومبوزی شامل فیبرینولیز، تولید سیتوکین و کموکین و فاگوسیتوز مشارکت دارند.

تمایز بین ترومبوز شریانی و وریدی

اگرچه این دو بیماری با یکدیگر همپوشانی دارند، ترومبوز وریدی و شریانی از پایه با هم متفاوتند و پیشرفت تشکیل لخته در مسیرهای متفاوتی صورت می‌گیرد. در شرایط استاز یا افزایش انعقادپذیری ترومبوز وریدی با شروع آبشار

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

انعقادی عمدتاً به دلیل در معرض قرارگرفتن عامل بافتی فعال می‌شود که این امر منجر به تشکیل ترومبین و متعاقب آن تبدیل فیبرینوژن به فیبرین می‌گردد. در شریان، تشکیل ترومبین نیز رخ می‌دهد اما ترومبوز عمدتاً به وسیله چسبیدن پلاکت‌ها به یک رگ آسیب دیده و تحریک آنها توسط ماتریکس خارج سلولی مورد مواجهه قرار گرفته صورت می‌گیرد (شکل ۱-۱۴۲ و ۲-۱۴۲). تنوع وسیعی در پاسخ‌های افراد به آسیب عروقی وجود دارد، که یک عامل مهم تعیین‌کننده در مستعدکردن یک فرد به ترومبوز شریانی یا وریدی می‌باشد. این نظریه به طور غیرمستقیم مورد حمایت قرار گرفته است که در مدل‌های حیوانی پروترومبوتیک، همبستگی ضعیفی بین تمایل به ترومبوز وریدی در مقابل ترومبوز شریانی وجود دارد.

علی‌رغم پیشرفت قابل ملاحظه در درک نقش وضعیت انعقادپذیری در بیماری ترومبوآمبولی وریدی، در مورد سهم افزایش انعقادپذیری در بیماری عروق شریانی دانش بسیار کمتری حاصل شده است. در حالی که وضعیت‌های ترومبوفیلی ویژه مثل فاکتور V لیدن و جهش پروترومبین G20210A عوامل خطر DVT، آمبولی ریوی و سایر حوادث ترومبوآمبولی هستند، سهم آنها در ترومبوز شریانی به خوبی تعریف نشده است. در حقیقت، تاکنون، بسیاری از عوامل ترومبوفیلی عوامل خطر مهم بالینی برای حوادث ترومبوتیک شریانی مثل سندرم‌های حادکرونری محسوب نشده‌اند.

اگرچه این دو بیماری پاتوفیزیولوژی مجزایی دارند، از نظر بالینی عوامل خطر مشترکی مانند سن، چاقی، مصرف سیگار، دیابت شیرین، افزایش فشارخون، افزایش چربی خون و سندرم متابولیک دارند. تنوعات ژنتیکی منتخب، شامل ژن گلوتاتیون پراکسیداز نیز با بیماری انسدادی ترومبوزی وریدی و شریانی نیز مرتبط بوده است. قابل توجه است که ترومبوز شریانی و وریدی (هر دو) ممکن است توسط محرک‌های پاتوفیزیولوژیک برای مسیرهای فعال‌کننده التهاب و مسیرهای اکسیداتیو تحریک شوند.

تشخیص و درمان بیماری قلبی ایسکمیک در فصل ۲۹۳، تشخیص و درمان سکته مغزی در فصل ۳۳۰ و تشخیص و درمان DVT و آمبولی ریه در فصل ۳۰۰ بحث شده‌اند.

داروهای ضد پلاکت، ضد انعقاد، و فیبرینولیتیک ۱۴۳

Jeffrey I. Weitz

اختلالات ترومبوآمبولیک علل اصلی ازکارافتادگی و مرگ‌ومیر هستند. ترومبوز می‌تواند در شریان‌ها یا وریدها رخ دهد. ترومبوز شریانی شایع‌ترین علت سکته قلبی حاد، سکته مغزی ایسکمیک، و گانگرن اندام‌ها[1] است، ترومبوآمبولی وریدی شامل DVT (ترومبوز ورید عمقی) که می‌تواند منجر به سندرم پس از ترومبوز (postthrombotic) شود و آمبولی ریوی که می‌تواند کشنده باشد و منجر به پرفشاری خون ریه ترومبوآمبولیک مزمن گردد، می‌شود.

بیشتر لخته‌های شریانی بر روی پلاک‌های آترواسکلروزیِ از هم‌گسیخته سوار می‌شوند، زیرا پارگی پلاک مادهٔ ترومبوژنیک موجود در مرکز پلاک را در معرض خون قرار می‌دهد. این ماده سپس [روند] تجمع پلاکتی و تشکیل فیبرین را به راه می‌اندازد، که موجب ایجاد یک لختهٔ غنی از پلاکت می‌شود که می‌تواند به طور موقت یا دائم جریان خون را مسدود کند. لخته‌های وریدی، برخلاف لخته‌های شریانی، به ندرت در مناطق ازهم‌گسیختگی (پارگی) بارز عروقی پدید می‌آیند. اگرچه آنها می‌توانند به دنبال وارد آمدن آسیب جراحی (جراحت) به وریدها یا ثانوی به کاتترهای وریدی مستقر[2] ایجاد شوند، ولی معمولاً در لت‌های دریچه‌ای وریدهای عمقی پشت ساق پا یا در سینوس‌های عضلانی (جایی که بر اثر ایستایی[3] [خون] پدیدار می‌شوند)، شکل می‌گیرند. جریان آهسته و کند خون در این وریدها اکسیژن‌رسانی به لت‌های دریچه‌ای را که فاقد رگ هستند، کاهش می‌دهد. سلول‌های آندوتلیالِ پوشانندهٔ این لت‌های دریچه‌ای فعال می‌شوند و بر سطح خویش مولکول‌های چسبندگی را ظاهر می‌کنند. لکوسیت‌های

۱- دست و پا

۲- مقیم (جای گرفته) در یک محل، ثابت مانده

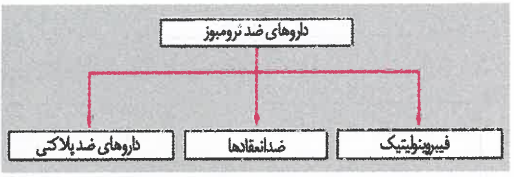
3- stasis

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

حامل فاکتور بافتی و ذرّات ریز به این سلول‌های فعال‌شده می‌چسبند و موجب انعقاد می‌شوند. DNA خارج شده از نوتروفیل‌ها NET را تشکیل می‌دهد (neutrophil extracellular traps) که چارچوبی را تشکیل می‌دهد که سلول‌های قرمز خون را در خود می‌گیرد و باعث تسریع فعال‌سازی و چسبندگی پلاکت و افزایش انعقاد می‌شود. کاهش پاکسازی فاکتورهای انعقادیِ فعال‌شده بر اثر اختلال جریان خون، تشکیل لختهٔ موضعی را تشدید می‌کند. اگر لخته‌ها به درون وریدهای پروگزیمال ساق پاگسترش یابند، قطعات لخته می‌توانند جابجا شوند، به ریه‌ها نقل مکان کنند، و یک PE به‌وجود آورند.

لخته‌های شریانی و وریدی از پلاکت‌ها، فیبرین و سلول‌های قرمز خون گرفتار شده (اما با نسبت‌های مختلف) تشکیل شده‌اند. به دلیل فشار برشی[1] بالا در شریان‌های آسیب‌دیده، لخته‌های شریانی غنی از پلاکت هستند. برعکس، لخته‌های وریدی، که تحت شرایط فشار برشی پایین شکل می‌گیرند، محتوی پلاکت‌های نسبتاً اندکی هستند و عمدتاً از فیبرین و سلول‌های قرمزِ به دام افتاده تشکیل شده‌اند. لخته‌های شریانی، به دلیل غلبهٔ پلاکت‌ها، سفید به نظر می‌رسند، در حالی که لخته‌های وریدی به رنگ قرمز هستند، که نشانگر سلول‌های قرمزِ به دام افتاده است.

داروهای ضدترومبوز برای پیش‌گیری از ترومبوز و درمان آن مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها، که اجزای لخته را هدف قرار می‌دهند، عبارتند از: (۱) داروهای ضدپلاکت، (۲) داروهای ضدانعقاد، و (۳) داروهای فیبرینولیتیک (شکل ۱-۱۴۳). به دلیل غلبهٔ پلاکت‌ها در لخته‌های شریانی، راهبردهای ویژهٔ مهار یا درمان ترومبوز شریانی عمدتاً بر داروهای ضدپلاکت متمرکز هستند، اگرچه ـ در حالت حاد ـ غالباً داروهای ضدانعقاد و فیبرینولیتیک را نیز در بر می‌گیرند. داروهای ضدانعقاد سنگ بنای پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی و درمان آن هستند، زیرا فیبرین جزء غالب و اصلی لخته‌های وریدی است. به دلیل شمار اندک پلاکت‌ها در لخته‌های وریدی، تأثیر داروهای ضدپلاکت در این شرایط کمتر از داروهای ضدانعقاد است. درمان فیبرینولیتیک در گروه خاصی از بیمارانِ مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی به کار می‌رود. برای نمونه، بیمارانِ مبتلا به PE حجیم (massive) یا اندکی کوچکتر (submassive) می‌توانند از درمان فیبرینولیتیک به صورت سیستمیک یا از طریق کاتتر سود ببرند. از درمان دارویی مکانیکی[2] می‌توان در کنار داروهای



شکل ۱-۱۴۳. طبقه‌بندی داروهای ضدّترومبوز.

ضدانعقاد برای حفظ جریان خون در بیماران با ترومبوز گستردهٔ وریدِ ایلیاک و/یا فمورال نیز استفاده کرد.

داروهای ضدپلاکت

نقش پلاکت‌ها در ترومبوز شریانی

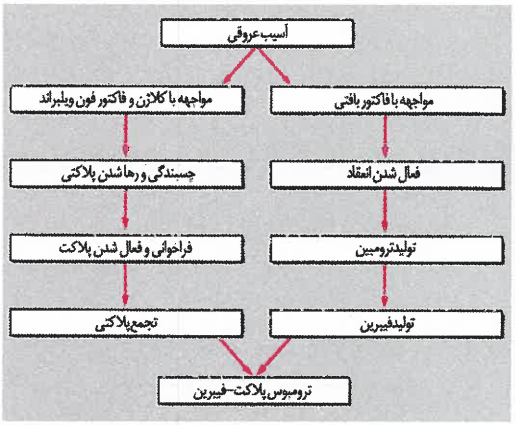
در دستگاه عروقی سالم، پلاکت‌های در گردش توسط اکسید نیتریک (NO) و پروستاسیکلینِ آزادشده از سلول‌های آندوتلیالِ پوشانندهٔ رگ‌های خونی در یک حالت غیرفعال نگه داشته می‌شوند. افزون بر این، سلول‌های آندوتلیال CD39 را بر سطح خود بیان می‌کنند، یک ADPase همراه با غشاء که ADP آزاد شده از پلاکت‌های فعال را تجزیه می‌کند. هنگامی که دیوارهٔ رگ آسیب می‌بیند، روند رهایی این مواد مختل می‌شود و ماتریکسِ زیرآندوتلیال در معرض قرار می‌گیرد. پلاکت‌ها به کلاژن در معرض قرارگرفته از طریق $\alpha_2\beta_1$ و گلیکوپروتئین (GP) V_1 و به فاکتور فون‌ویلبراند از طریق GPIbα و GPIIb/IIIa (که این گیرنده‌ها به صورت تشکیلاتی (جزء لازم) بر سطح پلاکت ظاهر می‌شوند) متصل می‌شوند. پلاکت‌های چسبیده دستخوش تغییری در شکل خویش می‌شوند، از گرانول‌های متراکم خویش ADP ترشح می‌کنند، و ترومبوکسان A_2 را ساخته و آزاد می‌کنند. ADP و ترومبوکسان A_2 آزادشده، که آگونیست‌های پلاکت هستند، پلاکت‌های اطراف را فعال می‌کنند و آنها را به ناحیهٔ آسیب رگ فرا می‌خوانند (شکل ۲-۱۴۳).

ازهم‌گسیختگی دیوارهٔ رگ هم‌چنین سلول‌های ظاهرکنندهٔ فاکتور بافتی را در معرض خون قرار می‌دهد. فاکتور بافتی به فاکتور VII فعال متصل می‌شود، روند انعقاد را آغاز می‌کند. پلاکت‌های فعال‌شده [روند] انعقاد را تقویت می‌کنند (از طریق اتصال به فاکتورهای انعقادی و تقویت

1- shear

2- pharmaco-mechanical

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۲-۱۴۳. نقش هماهنگ پلاکت‌ها و دستگاه انعقادی در ترومبوززایی. آسیب رگ به طور همزمان موجبات فعال‌شدگی و تجمع پلاکت‌ها و فعال‌شدگی دستگاه انعقادی را فراهم می‌کند. فعال‌شدگی پلاکت‌ها بر اثر در معرض قرارگیری کلاژن زیرآندوتلیال و فاکتور فون ویلبراند (VWF) که پلاکت‌ها بر آن می‌چسبند، آغاز می‌شود. پلاکت‌های چسبیده فعال می‌شوند و ADP و ترومبوکسان A_2 را آزاد می‌کنند؛ مواد اخیر آگونیست‌های پلاکت هستند که پلاکت‌های اطراف را فعال می‌کنند و آنها را به منطقهٔ آسیب فرا می‌خوانند. با فعال‌شدن پلاکت‌ها، گلیکوپروتئین IIb/IIIa موجود بر سطح آنها دستخوش تغییرشکلی ساختمانی می‌شود که آن را قادر می‌سازد به فیبرینوژن اتصال یابد و موجب تجمع پلاکت‌ها شود. فاکتور بافتی که در منطقهٔ آسیب در معرض قرار گرفته است، روند انعقاد را به راه می‌اندازد. فاکتور بافتی موجبات تولید ترومبین را فراهم می‌کند. ترومبین، به عنوان یک آگونیست قوی پلاکت، فراخوانی (بسیج) پلاکت‌ها به منطقهٔ آسیب را تشدید می‌کند. ترومبین هم‌چنین فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می‌کند، و سپس رشته‌های فیبرین تجمعات پلاکتی را به هم پیوند می‌دهند تا یک لختهٔ پلاکتی/ فیبرینی تشکیل گردد.

جفت‌وجورشدن[1] کمپلکس‌های فعال‌سازی که تولید ترومبین را تشدید می‌کنند). ترومبین، علاوه بر تبدیل فیبرینوژن به فیبرین، به صورت یک آگونیست قوی پلاکت نیز عمل می‌کند و پلاکت‌های بیشتری را به ناحیهٔ آسیب رگ فرا می‌خواند. ترومبین همچنین با فعال‌سازی پس‌خوراند (feedback) فاکتورهای V، VIII و XI تولید خود را تقویت می‌کند و شبکه فیبرینی را با فعال‌سازی فاکتور XIII مستحکم می‌کند که سپس با رشته‌های فیبرین اتصال متقاطع دارند.

هنگامی که پلاکت‌ها فعال می‌شوند، GPIIb/IIIa (فراوان‌ترین گیرنده بر سطح پلاکت) دستخوش تغییر شکلی ساختاری[2] می‌شود که آن را قادر می‌کند به فیبرینوژن و در شرایط پرکشش به VWF اتصال یابد. مولکول‌های دوظرفیتی فیبرینوژن یا مولکول‌های multivalent VWF پلاکت‌های مجاور را به هم متصل و بدین ترتیب تجمعات پلاکتی را تشکیل می‌دهند. سپس رشته‌های فیبرین، که بر اثر عملکرد ترومبین تولید شده‌اند، این تجمعات را به هم پیوند می‌دهند و یک تورینهٔ پلاکت/فیبرین ایجاد می‌کنند.

داروهای ضدپلاکت مراحل مختلف این فرآیند را هدف قرار می‌دهند. داروهایی که به طور معمول به کار می‌روند عبارتند از: آسپیرین، مهارکننده‌های گیرنده ADP شامل تینوپیریدین‌ها[3] (کلوپیدوگرل و پراسوگرل) و تیکاگرلور (ticagrelor)، دی‌پیریدامول، و آنتاگونیست‌های GPIIb/IIIa.

آسپیرین

پرکاربردترین داروی ضدپلاکت در سراسر جهان آسپیرین است. آسپیرین، به عنوان یک داروی ضدپلاکت ارزان و مؤثر، اساس بیشتر راهبردهای ضدپلاکت را تشکیل می‌دهد.

مکانیسم عمل آسپیرین اثر ضدترومبوزی خویش را از طریق استیلاسیون برگشت‌ناپذیر و مهار سیکلواکسیژناز (COX) پلاکتی ۱ (آنزیمی حیاتی در بیوسنتز ترومبوکسان A_2) اِعمال می‌کند **(شکل ۳-۱۴۳)**. این دارو هم‌چنین، با دوز بالا (تقریباً ۱ گرم در روز)، COX-2 را مهار می‌کند؛ آنزیم اخیر یک ایزوفورم القاپذیر COX است که در سلول‌های آندوتلیال و سلول‌های التهابی یافت می‌شود. در سلول‌های آندوتلیال، COX-2 ساخت پروستاسیکلین (یک رگ‌گشای[4] قوی و مهارگر روند تجمع پلاکتی) را آغاز می‌کند.

کاربردها آسپیرین در پیشگیری ثانویهٔ رویدادهای قلبی ـ عروقی در مبتلایان به بیماری شریان کرونر، رگ‌های مغزی، و رگ‌های محیطی کاربرد گسترده‌ای دارد. آسپیرین، در مقایسه با داروهای نما، خطر مرگ قلبی ـ عروقی، MI، یا سکتهٔ

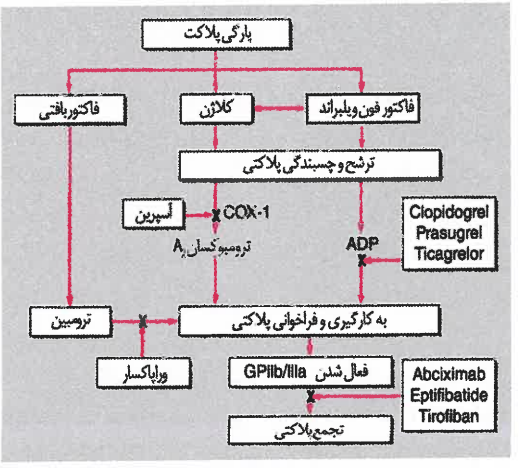
۱- مونتاژ، به‌هم‌پیوستگی

۲- تغییر در شکل ساختمان فضایی – مترجم.

3- thienopyridines

۴- vasodilator: بازکنندهٔ رگ

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۳-۱۴۳. منطقهٔ عمل داروهای ضدّپلاکت. آسپیرین، از طریق استیلاسیون برگشت‌ناپذیر سیکلواکسیژناز-۱ (COX-1)، ساخت ترومبوکسان A_2 (TXA_2) را مهار می‌کند. کاهش آزادی TXA_2 روند فعال‌شدگی پلاکت‌ها و فراخوانی آنها به مطقهٔ آسیب رگ را تضعیف می‌کند. پراسوگرل و کلوپیدوگرل به صورت برگشت‌ناپذیر موجب وقفهٔ $P2Y_{12}$ (یک گیرندهٔ کلیدی ADP موجود بر سطح پلاکت) می‌شوند. Cangrelor و Ticagrelor مهارکننده‌های برگشت‌پذیر $P2Y_{12}$ هستند. آبسیکسیماب، اپتیفیباتید، و تیروفیبان، با وقفهٔ اتصال فیبرینوژن و VWF به گلیکوپروتئین IIb/IIIa (GP) فعال‌شده، مسیر نهایی مشترک و معمول تجمع پلاکتی را مهار می‌کنند. Voraxapar فعال شدن پلاکتی با واسطه ترومبین را با هدف قرار دادن گیرنده ۱ فعال شده با پروتئاز که گیرنده اصلی ترومبین بر پلاکت انسانی است، مهار می‌کند.

مغزی را ۲۵٪ کاهش می‌دهد. آسپیرین هم‌چنین در پیشگیری اولیه در بیمارانی که میزان تخمینی خطر سالانهٔ MI در آنان بیش از ۱٪ است، مورد استفاده قرار می‌گیرد (در اینجا مزایای آن احتمالاً بر معایب آن می‌چربند). این موارد عبارتند از بیمارانِ با سن بیش از ۴۰ سال و واجد دو یا چند عامل خطرساز عمده برای بیماری قلبی ـ عروقی یا مردان بالاتر از ۴۵ سال و زنان بالاتر از ۵۵ سال با یک یا تعداد بیشتر عامل خطر. آسپیرین در مردان و زنان به یک اندازه مؤثر است. آسپیرین در مردان عمدتاً خطر MI را کاهش می‌دهد، در حالی که در زنان خطر سکته مغزی را کم می‌کند.

میزان مصرف آسپیرین معمولاً با دوز ۷۵-۳۲۵mg یک‌بار در روز تجویز می‌شود. دوز بالاتر آسپیرین از دوزهای پایین‌تر آن تأثیر بیشتری ندارد، و برخی آنالیزها دلالت بر آن دارند که تأثیر دوزهای بالاتر کمتر است. از آنجا که اثرات جانبی آسپیرین وابسته به دوز هستند، در بیشتر مواردِ مصرف دوزهای روزانهٔ ۷۵-۱۰۰mg توصیه می‌شوند. هنگامی که مهار سریع پلاکت‌ها مورد نیاز باشد، دوز آغازینِ دست‌کم ۱۶۰mg باید تجویز شود.

اثرات جانبی شایع‌ترین اثرات جانبی مربوط به دستگاه گوارش هستند و از سوءهاضمه تا گاستریت سایینده[1] یا زخم‌های پپتیک همراه با خونریزی و سوراخ‌شدگی متغیرند. این اثرات جانبی وابسته به دوز هستند. استفاده از آسپیرینِ پوشش‌دار که در روده باز می‌شود یا آسپیرینِ بافرشده به جای آسپیرین ساده خطر اثرات جانبی گوارشی را برطرف نمی‌کند. خطر کلّی خونریزی شدید ناشی از آسپیرین ۳-۱ درصد در سال است. در صورت تجویز همزمان آسپیرین با داروهای ضدانعقاد (مانند وارفارین)، خطر خونریزی افزایش می‌یابد. هنگامی که دو یا سه دارو تجویز می‌شود، آسپیرین با دوز پایین (۷۵-۱۰۰mg روزانه) باید داده شود. ریشه‌کن‌سازی عفونت هلیکوباکتر پیلوری و تجویز مهارگرهای پمپ پروتون ممکن است خطر خونریزی گوارشیِ ناشی از آسپیرین را در مبتلایان به بیماری زخم پپتیک کاهش دهند.

در بیمارانی که سابقهٔ حساسیت نسبت به آسپیرین دارند (که با برونکواسپاسم مشخص می‌شود)، این دارو نباید تجویز شود. این مشکل در تقریباً ۰/۳٪ جمعیت عمومی روی می‌دهد، اما در افراد مبتلا به آسم یا کهیر مزمن، به ویژه مبتلایان به پولیپ بینی یا رینیت مزمن، شایع‌تر است. سمیّت کبدی و کلیوی در مصرف بیش از حدّ آسپیرین مشاهده شده است.

مقاومت نسبت به آسپیرین مقاومت نسبت به آسپیرین از نظر بالینی به صورت ناتوانی این دارو در حفاظت از بیماران در برابر رویدادهای عروقی ایسکمیک تعریف می‌شود. این تعریف سودمندی نیست، زیرا پس از وقوع رویداد به عمل می‌آید. افزون بر این، واقع‌بینانه نیست که از آسپیرین (که فقط روند فعال‌شدگی پلاکت با دخالت ترومبوکسان A_2 را متوقف می‌کند) انتظار داشته باشیم که جلوی کلیهٔ رویدادهای عروقی را بگیرد.

1- erosive g.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مقاومت نسبت به آسپیرین از نظر بیوشیمیایی نیز به صورت ناتوانی دارو در اِعمال اثرات مهاری مورد انتظار بر آزمون‌های کارکرد پلاکت (مانند ساخت ترومبوکسان A_2 یا روند تجمع پلاکتیِ ناشی از اسید آراشیدونیک)، تعریف می‌شود. علل بالقوه مقاومت به آسپیرین عبارتند از: همکاری ضعیف بیمار، جذب نامناسب، تداخل دارویی با ایبوبروفن و بیان بیش از حد COX-2. متأسفانه آزمون‌های کارکرد پلاکت که برای تشخیص مقاومت بیوشیمیایی نسبت به آسپیرین مورد استفاده قرار می‌گیرند، به خوبی استاندارد نشده‌اند و شواهد کمی وجود دارد که این آزمون‌ها بتوانند بیمارانی را که در معرض رویدادهای عروقی راجعه قرار دارند تشخیص دهند یا تجویز دوزهای بالاتر آسپیرین یا افزودن سایر داروهای ضدپلاکت بتوانند مقاومت را برگردانند. بنابراین، تا اطلاعات فوق در دسترس قرار گیرد، بررسی مقاومت نسبت به آسپیرین هم‌چنان یک موضوع پژوهشی[1] است.

آنتاگونیست‌های گیرنده ADP

مهارکننده‌های گیرنده ADP شامل تینوپیریدین‌ها (کلوپیدوگرل و پراسوگرل) و Ticagrelor می‌شود تمام این داروها P2Y12، گیرنده اصلی ADP روی پلاکت‌ها را هدف قرار می‌دهند.

تینوپیریدین‌ها • مکانیسم عمل تینوپیریدین‌ها داروهایی با ساختمان مشابه هستند که از طریق وقفهٔ برگشت‌ناپذیر P2Y12، روند تجمع پلاکتیِ ناشی از ADP را به صورت انتخابی مهار می‌کنند (شکل ۳-۱۴۳). کلوپیدوگرل و پراسوگرل پیش‌داروهایی هستند که باید توسط دستگاه آنزیمی سیتوکروم p450 کبدی (CYP) متابولیزه شوند تا فعالیت پیدا کنند. پراسوگرل حدود ۱۰ برابر قوی‌تر از کلوپیدوگرل است و شروع اثر سریع‌تری نیز به علت جذب بهتر و فعال‌سازی متابولیک کارآمدتر دارد.

کاربردها در مقایسه با آسپیرین در بیماران با MI اخیر، سکته مغزی یا سابقه بیماری عروق محیطی، کلوپیدوگرل خطر مرگ قلبی عروقی، MI و سکته مغزی را ۸/۷ درصد کاهش می‌دهد. بنابراین، کلوپیدوگرل اثربخش‌تر و نیز گران‌تر از آسپیرین است. در برخی بیماران، کلوپیدوگرل و آسپیرین ترکیب می‌شوند تا ظرفیت آنها در مهار مسیرهای تکمیلی فعال‌سازی پلاکت افزایش یابد. برای مثال ترکیب آسپیرین به اضافه کلوپیدوگرل برای حداقل ۴ هفته پس از تعبیه ۱ استنت غیردارویی در شریان کرونری و برای حداقل یکسال در بیمار با استنت دارویی توصیه می‌شود. نگرانی درباره ترومبوز داخل استنت دیررس با استنت دارویی باعث شده برخی متخصصین استفاده طولانی‌مدت کلوپیدوگرل و آسپیرین را توصیه کنند. با این حال این توصیه‌ها احتمالاً تغییر می‌کنند زیرا خطر ترومبوز دیررس استنت با نسل جدید استنت‌های دارویی کرونری کاهش می‌یابد.

ترکیب کلوپیدوگرل و آسپیرین در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار[2] نیز مؤثر است. بر این اساس، در ۱۲,۵۶۲ نفر از این بیماران، خطر مرگ قلبی ـ عروقی، MI، یا سکته مغزی در افرادی که در معرض ترکیب کلوپیدوگرل و آسپیرین قرار گرفته بودند ۹/۳٪، و در آنانی که فقط آسپیرین دریافت کرده بودند ۱۱/۴٪ بود. این کاهش ۲۰ درصدیِ خطر نسبی در درمان ترکیبی از نظر آماری بسیار بامعنا بود. اما با این حال، ترکیب کلوپیدوگرل و آسپیرین خطر خونریزی شدید را تا حدود ۲٪ در سال افزایش می‌دهد. حتی در صورتی که دوز روزانهٔ آسپیرین ≤۱۰۰mg باشد، این خطر خونریزی هم‌چنان باقی می‌ماند. بنابراین، ترکیب کلوپیدوگرل و آسپیرین باید فقط هنگامی به کار رود که مزیت واضحی در بر داشته باشد. برای نمونه، این ترکیب نسبت به کلوپیدوگرل به تنهایی در مبتلایان به سکته مغزی ایسکمیک حاد یا نسبت به آسپیرین به تنهایی برای پیش‌گیری اولیه در افرادی که در معرض رویدادهای قلبی ـ عروقی قرار دارند، ارجحیت اثبات شده‌ای ندارد.

پراسوگرل در ۱۳,۶۰۸ بیمار مبتلا به سندرم‌های کرونری حاد که برای مداخله کرونری از طریق پوست (PCI) برنامه‌ریزی شده بودند، با کلوپیدوگرل مقایسه شد. در این مطالعه نتیجه کارآمدی اولیه، شامل مرگ قلبی عروقی، MI و سکته مغزی، در دریافت‌کنندگان پراسوگرل در مقایسه با کلوپیدوگرل به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر بود (به ترتیب ۹/۹٪ و ۱۲/۱٪)، که اساساً نشان‌دهنده کاهش بروز MI غیرکشنده می‌باشد. بروز ترومبوز استنت نیز به میزان قابل توجهی در پراسوگرل کمتر از کلوپیدوگرل بود (به ترتیب ۱/۱٪ و ۲/۴٪). با این وجود، این نتایج به قیمت خونریزی کشنده (به ترتیب و ۰/۴٪ و ۰/۱٪) و تهدیدکننده حیات بسیار بالاتر

۱- تحقیقاتی

2- unstable angina

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

(به ترتیب ۱/۴٪ و ۰/۹٪) در پراسوگرل به دست آمده است از آن‌جایی که بیماران مسن‌تر از ۷۵ سال و آنهایی که سابقه سکته مغزی قبلی یا حمله ایسکمیک گذرای مغزی دارند، در معرض خطر بالای خونریزی هستند، بایستی به طور کلی از پراسوگرل در بیماران مسن‌تر اجتناب شود، و این دارو در کسانی که سابقه بیماری عروق مغزی دارند ممنوع است. در بیمارانی که وزن کمتر از ۶۰کیلوگرم یا اختلال عملکرد کلیوی دارند بایستی این دارو با احتیاط مصرف شود. زمانی که پراسوگرل با کلوپیدوگرل در ۷۲۴۳ بیمار با آنژین ناپایدار یا NSTEMI مقایسه شد، پراسوگرل در کاهش میزان endpoint اثربخشی اولیه که ترکیبی از مرگ قلبی عروقی، MI و سکته مغزی بود ناتوان بود. به علت نتایج منفی این مطالعه، پراسوگرل برای بیمارانی که تحت PCI قرار می‌گیرند حفظ شده است. در این موارد پراسوگرل معمولاً در ترکیب با آسپیرین داده می‌شود. برای کاهش خطر خونریزی، آسپیرین روزانه باید با دوز کمتر یا مساوی ۱۰۰mg داده شود.

میزان مصرف کلوپیدوگرل، روزانه یک‌بار با دوز ۷۵mg تجویز می‌شود. دوزهای بارگیری[1] کلوپیدوگرل هنگامی تجویز می‌شوند که وقفهٔ سریع گیرندهٔ ADP مورد نظر باشد. برای نمونه، بیمارانی که تحت عمل استنت‌گذاری کرونر قرار می‌گیرند غالباً یک دوز سرشارسازی ۳۰۰ میلی‌گرمی دریافت می‌کنند، که در عرض حدود ۶ ساعت روند تجمع پلاکتیِ ناشی از ADP را مهار می‌کند. دوزهای سرشارسازی ۶۰۰ یا ۹۰۰ میلی‌گرمی تأثیر باز هم سریع‌تری در بر دارند. پس از دوز بارگیری ۶۰ میلی‌گرم، پراسوگرل یک بار در روز با دوز ۱۰ میلی‌گرم داده می‌شود. بیماران مسن‌تر از ۷۵ سال یا کسانی که وزن کمتر از ۶۰کیلوگرم دارند دوز پایین‌تر در حد ۵ میلی‌گرم روزانه بایستی دریافت کنند.

اثرات جانبی شایع‌ترین عارضه جانبی کلوپیدوگرل و پراسوگرل خونریزی است. به علت قدرت بیشتر، خونریزی با پراسوگرل از کلوپیدوگرل شایع‌تر است. برای کاهش خطر خونریزی، کلوپیدوگرل و پراسوگرل باید ۷-۵ روز قبل از عمل جراحی ماژور قطع شود. در بیمارانی که کلوپیدوگرل یا پراسوگرل می‌گیرند و با خونریزی جدی مراجعه می‌کنند، تزریق پلاکت به بیمار می‌تواند مفید باشد.

اثرات جانبی هماتولوژیک شامل نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و TTP نادر هستند.

مقاومت نسبت به تینوپیریدین ظرفیت کلوپیدوگرل در مهار روند تجمع پلاکتیِ ناشی از ADP در افراد مختلف با هم تفاوت دارد. این تفاوت، دست‌کم تا حدی، نشانگر پلی‌مرفیسم‌های ژنتیکی در ایزوآنزیم‌های CYP است که در فعال‌سازی متابولیک کلوپیدوگرل نقش دارند. مهم‌ترین اینها CYP2C19 است. بیماران درمان‌شده با کلوپیدوگرل که کارکرد آلل CYP2C19*2 را از دست داده‌اند، در مقایسه با افرادی که آلل نوع وحشی CYP2C19*1 را دارند کاهش مهار پلاکتی را نشان می‌دهند و میزان حوادث قلبی و عروقی بالاتری دارند. این مسأله مهم است، زیرا تخمین‌ها مطرح‌کنندهٔ این موضوع هستند که تا ۲۵٪ سفیدپوستان، ۳۰٪ آمریکایی ـ آفریقایی‌ها و ۵۰٪ آسیایی‌ها آلل فاقد کارکرد دارند که آنها را به کلوپیدوگرل مقاوم می‌سازد. حتی بیمارانی که کارکرد کاهش یافته آلل‌های 5 یا 4 CYP2C19*3 دارند ممکن است نسبت به آنهایی که آلل با کارکرد کامل CYP2C19*1 دارند سود کمتری از کلوپیدوگرل ببرند. تجویز همزمان کلوپیدوگرل و مهارکننده‌های پمپ پروتون، که مهارکننده‌های CYP2C19 هستند، کاهش کوچکی در اثرات مهاری کلوپیدوگرول بر روی تجمع پلاکتی القا شده توسط ADP ایجاد می‌کند. اینکه آیا تداخل خطر حوادث قلبی عروقی را افزایش می‌دهد چالش‌برانگیز است.

برخلاف اثر پلی‌مورفیسم CYP2C19 بر روی فعالسازی متابولیک کلوپیدوگرل، اثر تعیین‌کنندگی آن بر روی فعالسازی پراسوگرل کم اهمیت‌تر است. بنابراین، ارتباطی بین آلل فاقد کارکرد و کاهش مهار پلاکتی یا افزایش میزان حوادث قلبی ـ عروقی با پراسوگرل وجود ندارد. مشاهدهٔ تأثیر پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی بر جذب یا متابولیسم کلوپیدوگرل مؤثر بر نتایج بالینی، امکان این موضوع را برمی‌انگیزد که پروفایل ژنتیک دارویی ممکن است در شناسایی بیماران مقاوم به کلوپیدوگرل مفید باشد و ارزیابی نتیجه درمانی حاصل از مهار پلاکتی القاشده توسط کلوپیدوگرل ممکن است در تعیین بیمارانی که در معرض خطر بالاتر حوادث قلبی عروقی هستند کمک‌کننده باشد مطالعات بالینی طراحی شده برای ارزیابی این امکانات، نتیجه‌بخش نبوده است. با وجود اینکه دوزهای بالاتر کلوپیدوگرل می‌تواند بر پاسخ کاهش یافته کلوپیدوگرل غلبه کند، سوددهی بالینی این رویکرد مشخص نیست. در عوض، پراسوگرل یا

1- loading d.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

Ticagrelor ممکن است انتخاب‌های بهتری برای این بیماران باشد.

Ticagrelor

به عنوان یک مهارکننده خوراکی فعال P2Y12، Ticagrelor از این نظر با تینوپیریدین‌ها متفاوت است که نیازی به فعال‌سازی متابولیک ندارد و گیرنده ADP را به صورت برگشت‌پذیر مهار می‌کند.

مکانیسم عمل مانند تینوپیریدین‌ها، Ticagrelor، P2Y12 را مهار می‌کند. از آنجایی که به فعال‌سازی متابولیک نیاز ندارد، شروع اثر سریع‌تر و پایان عمل سریع‌تر از کلوپیدوگرل دارد و مهار قابل پیش‌بینی‌تر و قوی‌تری را نسبت به کلوپیدوگرل در تجمع پلاکتی ناشی از ADP ایجاد می‌کند.

کاربردها زمانی که با کلوپیدوگرل در بیماران با ACS مقایسه شود، Ticagrelor کاهش بیشتری را در endpoint اثربخشی اولیه ـ ترکیبی از مرگ قلبی عروقی، MI و سکته مغزی در یک سال، نسبت به کلوپیدوگرل ایجاد می‌کند (۹/۸ درصد و ۲۱/۷ درصد به ترتیب، P= ۰/۰۰۱). این تفاوت کاهش معناداری در مرگ قلبی عروقی (به ترتیب ۴ درصد و ۵/۱ درصد، P= ۰/۰۰۱) و MI (به ترتیب ۵/۸ درصد و ۶/۹ درصد، P= ۰/۰۰۵) را توسط Ticagrelor در مقایسه با کلوپیدوگرل نشان می‌دهد. میزان سکته مغزی با Ticagrelor و کلوپیدوگرل مشابه بود (به ترتیب ۱/۵ درصد و ۱/۳ درصد) و تفاوتی در خونریزی ماژور نداشتند. زمانی که خونریزی مینور به نتایج خونریزی ماژور اضافه شود، Ticagrlor یک افزایش را نسبت به کلوپیدوگرل نشان می‌دهد (به ترتیب ۱۶/۱ درصد و ۱۴/۶ درصد، P= ۰/۰۰۸). Ticagrelor همچنین نسبت به کلوپیدوگرل در بیماران با ACS که تحت PCI یا جراحی قلبی قرار گرفته‌اند ارجح است. براساس این مشاهدات، برخی راهکارهای درمانی Ticagrelor را به کلوپیدوگرل ترجیح می‌دهند به ویژه در بیماران پرخطرتر.

میزان مصرف Ticagrelor با دوز بارگیری خوراکی ۱۸۰mg شروع و با دوز ۹۰mg دو بار در روز ادامه می‌یابد. دوز دارو در بیماران با اختلال کارکرد کلیه نیازی به تنظیم ندارد اما در بیماران با بیماری کبدی و بیمارانی که مهارکننده یا القاکننده قوی CYP3A4 می‌گیرند باید با احتیاط مصرف شود زیرا Ticagrelor در کبد با واسطه CYP3A4 متابولیزه می‌شود. Ticagrelor معمولاً در ترکیب با آسپیرین تجویز می‌شود. دوز آسپیرین روزانه نباید بیشتر از ۱۰۰mg باشد.

اثرات جانبی علاوه بر خونریزی، شایع‌ترین عوارض جانبی Ticagrelor عبارتند از تنگی نفس، که در حداکثر ۱۵٪ بیماران رخ می‌دهد و وقفه‌های بطنی بدون علامت. تنگی نفس که بیشتر با فاصله کمی از شروع Ticagrelor رخ می‌دهد، معمولاً خودمحدود بوده و کم‌شدت است. مکانیسم این عارضه ناشناخته است.

برای کاهش خطر خونریزی، Ticagrelor باید ۷-۵ روز قبل از جراحی ماژور قطع شود. انتقال پلاکت احتمالاً در بیماران با خونریزی مرتبط با Ticagrelor سودی ندارد زیرا دارو به P2Y12 بر روی پلاکت انتقال یافته متصل می‌شود.

دی‌پیریدامول

خود دی‌پیریدامول یک داروی ضدپلاکت نسبتاً ضعیف است، اما یک فرمولاسیون طولانی‌رهش[1] دی‌پیریدامول همراه با دوز پایین آسپیرین (فرآورده‌ای به نام آگرنوکس[2]) برای پیش‌گیری از سکته مغزی در بیماران مبتلا به حملات ایسکمیک گذرا[3] مورد استفاده قرار می‌گیرد.

مکانیسم عمل دی‌پیریدامول از طریق مهار فسفودی‌استراز تجزیهٔ cAMP را متوقف می‌کند. افزایش میزان cAMP کلسیم درون سلولی را کاهش می‌دهد و روند تجمع پلاکتی را مهار می‌کند. دی‌پیریدامول هم‌چنین جذب آدنوزین توسط پلاکت‌ها و سلول‌های دیگر را متوقف می‌کند. این امر میزان cAMP موضعی را باز هم افزایش می‌دهد، زیرا گیرندهٔ A_2 آدنوزین پلاکتی به آدنیلات سیکلاز متصل است (شکل ۴-۱۴۳).

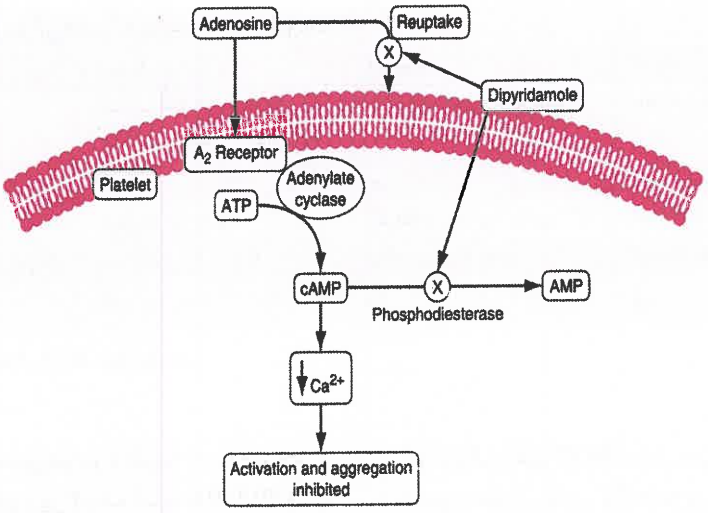
کاربردها ترکیب دی‌پیریدامول و آسپیرین با آسپیرین یا دی‌پیریدامول به تنهایی، یا با دارونما، در بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی ایسکمیک یا حملهٔ ایسکمیک گذرا مقایسه شد. این ترکیب خطر سکتهٔ مغزی را در مقایسه با آسپیرین تا

۱- extended-release: گسترده‌رهش (به‌تدریج آزادشونده)

2- Aggrenox

3- transient ischemic attacks

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۴-۱۴۳. مکانیسم عمل دی‌پیریدامول. دی‌پیریدامول از طریق موارد زیر سطح AMP حلقوی را در پلاکت‌ها افزایش می‌دهد: (۱) وقفهٔ بازجذب آدنوزین، و (۲) مهار تجزیهٔ AMP حلقوی با میانجی‌گری فسفودی‌استراز. AMP حلقوی با پیشبرد جذب کلسیم سطح داخل سلولی آن را کاهش می‌دهد. این امر، به نوبهٔ خود، روند فعال‌شدگی و تجمع پلاکت‌ها را مهار می‌کند.

۲۲/۱ درصد و در مقایسه با دی‌پیریدامول تا ۲۴/۴ درصد کاهش داد. در آزمایش دیگری ترکیب دی‌پیریدامول و آسپیرین با آسپیرین به تنهایی برای پیشگیری ثانویه در بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی ایسکمیک مورد مقایسه قرار گرفت. مرگ عروقی، سکتهٔ مغزی، یا MI در ۱۳ درصد بیمارانی که تحت درمان ترکیبی قرار گرفته بودند و ۱۶ درصد بیمارانی که با آسپیرین به تنهایی درمان شده بودند، روی داد. براساس این داده‌ها، در دیگر مطالعه تصادفی‌شده، در ۲۰,۳۳۲ بیمار مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک غیرآمبولی قلبی اگرنوکس یاکلوپیدوگرل داده شد. عود سکته مغزی در ۹ درصد بیمارانی که اگرنوکس و در ۸/۸ درصد آنهایی که کلوپیدوگرل دریافت کرده بودند رخ داد. اگرچه این تفاوت از نظر آماری قابل توجه نبود، این مطالعه نتوانست عدم کیفیت ضعیف اگرنوکس را نسبت به کلوپیدوگرل نشان دهد. این نتایج تمایل کمتر به استفاده از اگرنوکس را به دنبال داشت. به دلیل اثرات گشادکنندگی عروق و نیز قلّت داده‌های مؤید مصرف دی‌پیریدامول در بیماران مبتلا به بیماری علامت‌دار شریان کرونر، اگرنوکس نباید برای پیش‌گیری از سکتهٔ مغزی در این بیماران مورد استفاده قرار گیرد. در این بیماران کلوپیدوگرل انتخاب بهتری است.

میزان مصرف اگرنوکس روزانه دو بار تجویز می‌شود. هر کپسول آن محتوی ۲۰۰mg دی‌پیریدامول طولانی‌رهش و ۲۵mg آسپیرین است.

اثرات جانبی از آنجا که دی‌پیریدامول اثرات گشادکنندگی عروق[1] دارد، در بیماران مبتلا به بیماری شریان کرونر باید با احتیاط مصرف شود. شکایات گوارشی، سردرد، برافروختگی صورت، سیاهی‌رفتن چشم[2] (گیجی)، و افت فشار خون نیز ممکن است پدید آیند. این نشانه‌ها غالباً با ادامهٔ مصرف دارو برطرف می‌شوند.

آنتاگونیست‌های گیرندهٔ GPIIb/IIIa

آنتاگونیست‌های تزریقی گیرندهٔ GPIIb/IIIa، به‌عنوان یک رده، جایگاه تثبیت‌شده‌ای در بیماران مبتلا به سندرم‌های حاد کرونر دارند. سه دارو در این رده عبارتند از آبسیکسیماب[3]، اپتیفیباتید[4]، و تیروفیبان[5].

مکانیسم عمل GPIIb/IIIa، که عضوی از خانوادهٔ انتگرینی گیرنده‌های چسبندگی است، بر سطح پلاکت‌ها و

۱- بازکنندهٔ رگ

2- dizziness
3- abciximab
4- eptifibatide
5- tirofiban

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۱-۱۴۳ ویژگی‌های آنتاگونیست‌های GPIIb/IIIa

ویژگی	آبسیکسیماب	اپتیفیباتید	تیروفیبان
توصیف	قطعهٔ Fab از آنتی‌بادی تک‌دودمانیِ موشیِ انسانی‌شده	هپتاپپتید حاوی KGD حلقوی	مقلد RGD غیرحلقوی
مختص GPIIb/IIIa	خیر	بلی	بلی
نیمه‌عمر در پلاسما	کوتاه (در حد دقیقه)	بلند (۲/۵ ساعت)	بلند (۲ ساعت)
نیمه‌عمر در حالت متصل به پلاکت	بلند (چند روز)	کوتاه (در حد ثانیه)	کوتاه (در حد ثانیه)
پاکسازی کلیوی	خیر	بلی	بلی

توجه: KGD، Lys-Gly-Asp؛ RGD، Arg-Gly-Asp.

مگاکاریوسیت‌ها یافت می‌شود، و با تقریباً ۸۰,۰۰۰ نسخه به ازای هر پلاکت، فراوان‌ترین گیرنده است. GPIIb/IIIa، که از یک هترودیمر با پیوند غیرکووالان تشکیل شده است، بر روی پلاکت‌های در حال استراحت فعالیتی ندارد. با فعال‌شدن پلاکت‌ها، مسیرهای انتقال رو به درون ـ رو به بیرونِ سیگنال یک روند فعال‌شدگی ساختمانی[1] گیرنده را به راه می‌اندازند. GPIIb/IIIa پس از فعال شدن به مولکول‌های چسبندگی ـ مانند فیبرینوژن و، تحت شرایط فشار برشی بالا، VWF ـ اتصال می‌یابد. این اتصال توسط سکانس Arg-Gly-Asp (RGD) موجود بر زنجیره‌های آلفای (α) فیبرینوژن و VWF، و نیز سکانس Lys-Gly-Asp (KGD) واقع درون یک حوزهٔ دوازده پپتیدی منحصر به فرد بر روی زنجیره‌های گامای (γ) فیبرینوژن، میانجی‌گری می‌شود. پس از اتصال، فیبرینوژن و/یا VWF پلاکت‌های مجاور را به هم می‌چسبانند و بدین ترتیب موجب تجمع پلاکتی می‌شوند.

اگرچه آبسیکسیماب، اپتیفیباتید، و تیروفیبان همگی گیرندهٔ GPIIb/IIIa را هدف قرار می‌دهند، ولی از نظر ساختمانی و فارماکولوژیک با هم تفاوت دارند (جدول ۱-۱۴۳). آبسیکسیماب یک قطعهٔ Fab از یک آنتی‌بادی تک‌دودمانیِ موشیِ انسانی‌شده علیه شکل فعال‌شدهٔ GPIIb/IIIa است. این دارو با تمایل بالا به گیرندهٔ فعال‌شده می‌چسبد و جلوی اتصال مولکول‌های چسبندگی را می‌گیرد. اپتیفیباتید و تیروفیبان، برخلاف آبسیکسیماب، مولکول‌های کوچک صناعی (ساختگی) هستند. اپتیفیباتید یک هپتاپپتید حلقوی است که به GPIIb/IIIa اتصال می‌یابد زیرا موتیف[2] KGD را در خود جای می‌دهد، در حالی که تیروفیبان یک مشتق غیرپپتیدی تیروزین است که به صورت یک مقلّد RGD عمل می‌کند. آبسیکسیماب نیمه‌عمری طولانی دارد و تا ۲ هفته بر سطح پلاکت‌ها قابل ردیابی است. اپتیفیباتید و تیروفیبان نیمه‌عمری کوتاه‌تر دارند.

در حالی که اپتیفیباتید و تیروفیبان برای GPII/IIIa اختصاصی هستند، آبسیکسیماب، علاوه بر هدف قرار دادن گیرندهٔ GPIIb/IIIa، گیرندهٔ بسیار مشابه و مرتبط $\alpha_V\beta_3$ (که به ویترونکتین اتصال می‌یابد) و $\alpha_M\beta_2$ (انتگرین لکوسیتی) را نیز مهار می‌کند. برعکس، مهار $\alpha_V\beta_3$ و $\alpha_M\beta_2$ می‌تواند ویژگی‌های ضدالتهابی و/یا ضدتکثیری به آبسیکسیماب ببخشد که فراتر از مهار پلاکت عمل می‌کنند.

کاربردها آبسیکسیماب و اپتیفیباتید در بیمارانی به کار می‌روند که تحت درمان‌های کرونری از راه پوست (PCI) قرار دارند به ویژه آنهایی که با آنتاگونیست گیرنده ADP از قبل درمان نشده‌اند. تیروفیبان در بیماران پرخطرِ مبتلا به آنژین ناپایدار مورد استفاده قرار می‌گیرد. اپتیفیباتید نیز در این موارد می‌تواند به کار رود.

میزان مصرف همهٔ آنتاگونیست‌های GPIIb/IIIa به صورت یک بولوس IV و سپس یک انفوزیون تجویز می‌شوند. دوز پیشنهادی آبسیکسیماب یک بولوس ۰/۲۵mg/kg و بعدانفوزیون ۰/۱۲۵μg/kg در دقیقه تا حداکثر ۱۰μg/kg برای ۱۲ ساعت است. اپتیفیباتید به صورت دو بولوس ۱۸۰μg/kg که با فاصله ۱۰ دقیقه جداگانه داده می‌شود و سپس انفوزیون ۲μg/kg در دقیقه برای ۲۴-۱۸

۱- فعال‌شدگیِ وابسته (و ناشی از) ترکیب ساختمان فضایی - مترجم.

2- motif

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ساعت داده می‌شود. تیروفیبان با سرعت ۰/۴mg/kg در دقیقه برای ۳۰ دقیقه شروع می‌شود؛ سپس دارو با سرعت ۰/۱μg/kg در دقیقه تا حداکثر ۱۸ ساعت ادامه می‌یابد. از آنجا که این داروها توسط کلیه‌ها پاکسازی می‌شوند، میزان مصرف اپتیفیباتید و تیروفیبان در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی باید کاهش داده شود. بنابراین انفوزیون اپتیفیباتید به ۱μg/kg در دقیقه در بیماران با پاکسازی کراتینین کمتر از ۵۰ سی‌سی در دقیقه کاهش می‌یابد، درحالی که دوز تیروفیبان در نیمی از بیماران با پاکسازی کراتینین کمتر از ۳۰ سی‌سی در دقیقه قطع می‌شود.

اثرات جانبی علاوه بر خونریزی، ترومبوسیتوپنی وخیم‌ترین عارضه است. ترومبوسیتوپنی با میانجی‌گری واکنش‌های ایمونولوژیک روی می‌دهد و ناشی از آنتی‌بادی‌های ضدّ نوآنتی‌ژن‌های[1] موجود بر GPIIb/IIIa است که با اتصال آنتاگونیست در معرض قرار می‌گیرند. ترومبوسیتوپنی نزد تا ۵٪ بیمارانی که آبسیکسیماب مصرف می‌کنند، روی می‌دهد. ترومبوسیتوپنی در تقریباً ۱٪ این افراد شدید است. ترومبوسیتوپنی با دو داروی دیگر شیوع کمتری دارد و در تقریباً ۱٪ بیماران روی می‌دهد.

داروهای ضدپلاکتی جدید

داروهای جدید که در مراحل پیشرفته تولید هستند عبارتند از Cangrelor، یک مهارکننده برگشت‌پذیر P2Y12 وریدی و با عملکرد سریع و Vorapaxar، یک مهارکننده فعال گیرنده ۱ پروتئاز فعال شده (PAR-1) که به صورت خوارکی تجویز می‌شود (PAR-1 گیرنده اصلی ترومبین بر روی پلاکت‌ها است) (شکل ۳-۱۴۳).

Cangrelor کانگرلور یک آنالوگ آدنوزین است، به صورت برگشت‌پذیر به P2Y12 متصل شده و فعالیت آن را مهار می‌کند. دارو نیمه‌عمر ۶-۳ دقیقه‌ای دارد و به صورت بولوس داخل وریدی و سپس ادامه باانفوزیون تجویز می‌شود. زمانی که تجویز آن متوقف شود، عملکرد پلاکت طی ۶۰ دقیقه باز می‌گردد. یک مطالعه به مقایسه کانگرلور و داروهای در طی PCI و یک مطالعه به مقایسه کانگرلور باکلوپیدوگرل پس از این اقدامات پرداخته که نشان می‌دهند کانگرلور یا سودی نداشته یا مزیت اندکی به همراه داشته است. مطالعه سوم کانگرلور (به صورت بولوس داخل وریدی ۳۰μg/kg و سپس انفوزیون ۴μg/kg در دقیقه برای حداقل ۲ ساعت یا در طی اقدام، هر کدام طولانی‌تر است) را با کلوپیدوگرل با دوز بارگیری ۳۰۰ یا ۶۰۰ میلی‌گرم در ۱۱,۱۴۵ بیمار تحت PCI اورژانس یا الکتیو مقایسه کرده است. میزان endpoint اثربخشی اولیه شامل ترکیبی از مرگ، MI رواسکولاریزاسیون به علت ایسکمی و ترومبوز استنت، در گروه کانگرلور ۴/۷ درصد و در گروه کلوپیدوگرل ۵/۹ درصد بود (P=۰/۰۰۵). میزان خونریزی شدید، endpoint ایمنی اولیه به ترتیب در گروه‌های کانگرلور و کلوپیدوگرل ۰/۱۶ درصد و ۰/۱۱ درصد بود. با استفاده از endpoint اثربخشی مشابه، متاآنالیز مطالعه سوم کاهش خطر نسبی ۱۹ درصدی را با کانگرلور در مقایسه با کلوپیدوگرل (به ترتیب ۳/۸ درصد و ۴/۷ درصد) و ۴۰ درصدی کاهش ترومبوز استنت (به ترتیب ۰/۵ و ۰/۸ درصد) بدون افزایش خونریزی جدی نشان داد. براساس این داده‌ها کانگرلور در حال حاضر تحت بازنگری تنظیمی است.

Vorapaxar یک آنتاگونیست خوراکی PAR-1 است که به آهستگی حذف می‌شود و نیمه‌عمر حدود ۲۰۰ ساعت دارد. زمانی که داروها در ۱۲,۹۴۴ بیمار ACS بدون بالا رفتن قطعه ST مقایسه شد، وراپاکسار نتوانست به صورت محسوسی endpoint اثربخشی اولیه شامل ترکیبی از مرگ قلبی عروقی، MI، سکته مغزی، ایسکمی مکرر نیازمند بستری بیمارستانی و رواسکولاریزاسیون کرونری اورژانس را کاهش دهد. به علاوه وراپاکسار با افزایش میزان خونریزی شامل خونریزی داخل جمجمه‌ای همراه بود. در مطالعه دوم، وراپاکسار با داروهای برای پیشگیری ثانویه در ۲۶,۴۴۹ بیمار با MI قلبی، سکته مغزی ایسکمیک یا بیماری عروق محیطی مقایسه شد به‌طور کل وراپاکسار خطر مرگ قلبی عروقی، MI یا سکته مغزی را ۱۳ درصد کاهش داد اما خطر خونریزی داخل جمجمه‌ای را ۲ برابر کرد. با این حال در زیرگروه اختصاصی ۱۷,۷۷۹ بیمار با MI قلبی، وراپاکسار خطر مرگ قلبی عروقی، MI یا سکته مغزی را ۲۰٪ در مقایسه با داروها کاهش داد (به ترتیب ۹/۷ درصد تا ۸/۱ درصد). میزان خونریزی داخل جمجمه‌ای با وراپاکسار نسبت به پلاسبو بالاتر بود (به ترتیب ۰/۶ درصد و ۰/۴ درصد، P=۰/۰۷۶) و نیز میزان خونریزی متوسط تا شدید نیز بالاتر

1- neoantigens

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بود (به ترتیب ۳/۴ درصد و ۲/۱ درصد، P<۰/۰۰۰۱). براساس این داده‌ها، دارو برای تأیید تنظیم شده در بیماران MI با سن زیر ۷۵ سال که هیچ سابقه‌ای از سکته مغزی یا TIA ندارد و وزن بالای ۶۰کیلوگرم دارند مدنظر قرار دارد.

ضدّانعقادها

ضدّانعقادها به صورت تزریقی و خوراکی هر دو موجودند. ضدّانعقادهای تزریقی عبارتند از هپارین، هپارینِ با وزن مولکولی پایین (LMWH)، و فوندا‌پارینوکس (یک پنتاساکارید ساختگی)، لیپرودین، دسیرودین، بیوالیرودین و آرگاتروبان. داروهای ضد انعقاد خوراکی در دسترس عبارتند از: وارفارین، Dobigatran Etexilate (یک مهارکننده ترومبین) و ریواروکسابان و آپیکسابان (مهارکننده‌های فاکتور Xa). ادوکسابان، یک مهارکننده سوم فاکتور Xa خوراکی، تحت بازنگری است.

ضدّانعقادهای تزریقی

هپارین هپارین یک پلی‌ساکارید سولفاته است و از بافت‌های غنی از ماست‌سل پستانداران به دست می‌آید. بیشتر هپارین تجارتی از مخاط رودهٔ خوک مشتق می‌شود و پلی‌مری متشکل از پس‌ماندهای *N*-استیل -D-گلوکزامین و اسید D- گلوکورونیک است که به صورت یک در میان قرار گرفته‌اند.

مکانیسم عمل هپارین اثر ضدّانعقادی خویش را از طریق فعال کردن آنتی‌ترومبین (که قبلاً آنتی‌ترومبین III نامیده می‌شد) و تشدید (سرعت) آن در مهار آنزیم‌های انعقادی (به ویژه ترومبین و فاکتور Xa) اِعمال می‌کند. آنتی‌ترومبین (کوفاکتور پلاسمایی اجباری برای هپارین) عضوی از اَبَرخانوادهٔ مهارگر سرین پروتئاز (serpin) است. آنتی‌ترومبین، که در کبد ساخته می‌شود و با غلظت ۰/۴μM ±۲/۶ در پلاسما گردش می‌کند، به صورت یک سوبسترای خودکشی برای آنزیم‌های مورد نظرش عمل می‌کند.

هپارین جهت فعال‌سازی آنتی‌ترومبین از طریق یک سکانس پنتاساکاریدی منحصر به فرد که بر روی یک سوم زنجیره‌های هپارین تجارتی یافت می‌شود، به سرپین (serpin) متصل می‌شود (شکل ۵-۱۴۳). میزان فعالیت ضدّانعقادی بقیهٔ زنجیره‌های هپارین که فاقد این سکانس پنتاساکاریدی هستند، اندک یا صفر است. هپارین پس از اتصال به آنتی‌ترومبین موجب تغییر شکلی ساختمانی در حلقهٔ مرکزی واکنش‌دهِ آنتی‌ترومبین می‌شود که آن را با سهولت بیشتری در دسترس پروتئازهای هدفش قرار می‌دهد. این تغییر شکل ساختمانی میزان مهار فاکتور Xa توسط آنتی‌ترومبین را دست‌کم تا حدّ دو برابر افزایش می‌دهد، اما بر میزان مهار ترومبین توسط آنتی‌ترومبین تأثیر اندکی دارد. هپارین جهت تسریع مهار ترومبین به صورت یک قالب عمل می‌کند که به طور همزمان به آنتی‌ترومبین و ترومبین اتصال می‌یابد. تشکیل این مجموعهٔ سه‌گانه آنزیم را در مجاورت نزدیک مهارگر قرار می‌دهد و بدین ترتیب موجب تشکیل یک مجموعهٔ ترومبین ـ آنتی‌ترومبین پایدار وکووالان می‌شود.

فقط زنجیره‌های هپارینیِ حاوی پنتاساکارید که از دست‌کم ۱۸ واحد ساکاریدی تشکیل یافته‌اند (معادل وزن مولکولی ۵,۴۰۰)، از طول کافی برخوردارند که بتوانند ترومبین و آنتی‌ترومبین را به هم متصل کنند. تقریباً همهٔ زنجیره‌های هپارینِ انقسام‌نیافته (با میانگین وزن مولکولی ۱۵,۰۰۰ و دامنهٔ ۳۰,۰۰۰-۵,۰۰۰) از طول کافی جهت اِعمال این اثر اتصال‌دهندگی برخوردارند. بنابراین، طبق تعریف، هپارین توان و ظرفیت یکسانی در القای مهار ترومبین و فاکتور Xa توسط آنتی‌ترومبین دارد، و نسبت فعالیت ضدّ فاکتور Xa به فعالیت ضدّ فاکتور IIa (ترومبین) در آن ۱ به ۱ است.

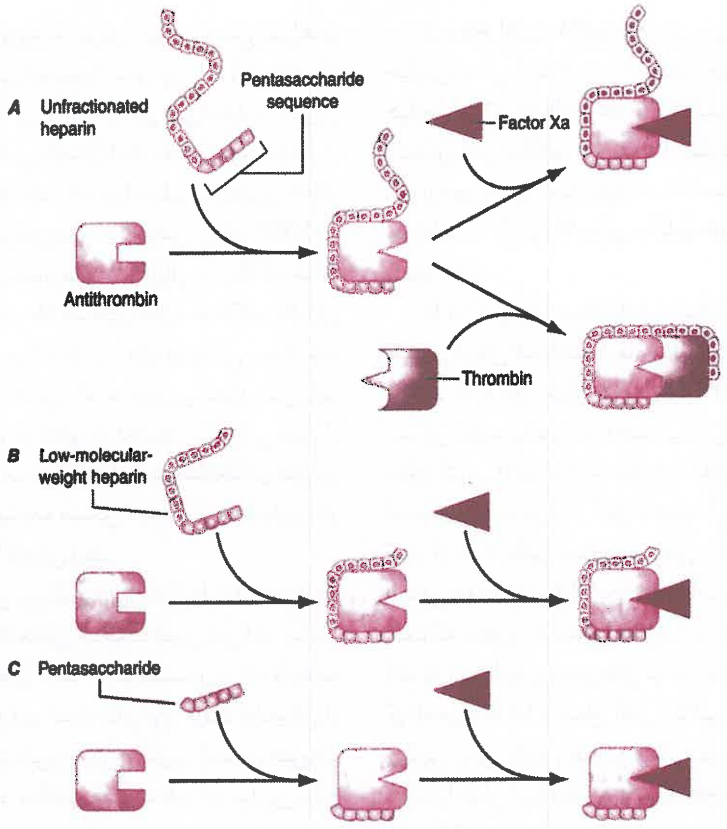
هپارین موجب رهایی مهارگر مسیر فاکتور بافتی (TFPI[1]) از آندوتلیوم می‌شود. TFPI (که یک مهارگرِ فاکتور VIIa متصل به فاکتور بافتی است که به کمک فاکتور Xa عمل می‌کند)، ممکن است در فعالیت ضدّ ترومبوزی هپارین نقش داشته باشد. زنجیره‌های بلندتر هپارین نسبت به زنجیره‌های کوتاه‌تر آن موجب رهایی TFPI بیشتری می‌شوند.

فارماکولوژی هپارین باید به صورت تزریقی تجویز شود، و معمولاً از طریق SC یا انفوزیون مداوم IV تجویز می‌شود. در صورت استفاده جهت اهداف درمانی، غالباً روش IV به کار می‌رود. اگر هپارین به صورت SC برای درمان ترومبوز تجویز شود، دوز آن باید به قدر کافی بالا باشد تا فراهمی‌زیستی[2]

1- tissue factor pathway inhibitor

2- bioavailibility

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۵-۱۴۳. مکانیسم عمل هپارین، هپارینِ با وزن مولکولی پایین (LMWH)، و فونداپارینوکس (یک پنتاساکارید ساختگی). A. هپارین از طریق سکانس پنتاساکاریدی‌اش به آنتی‌ترومبین متصل می‌شود. این امر تغییرشکلی ساختمانی در حلقهٔ مرکزی واکنش‌دهِ آنتی‌ترومبین ایجاد می‌کند که برهم‌کنش آن با فاکتور Xa را تسریع می‌کند. جهت تقویت مهار ترومبین، هپارین باید به طور همزمان به آنتی‌ترومبین و ترومبین اتصال یابد. فقط زنجیره‌های هپارینی که از دست‌کم ۱۸ واحد ساکاریدی تشکیل شده‌اند (که مطابق با وزن مولکولی ۵,۴۰۰ است)، از طول کافی برخوردارند که بتوانند این عمل اتصال‌دهندگی را انجام دهند. کلیهٔ زنجیره‌های هپارین (با میانگین وزن مولکولی ۱۵,۰۰۰) از طول کافی برای انجام این عمل برخوردارند. **B.** LMWH برای تقویت مهار فاکتور Xa توسط آنتی‌ترومبین ظرفیت و توان بیشتری دارد تا توسط ترومبین، زیرا دست‌کم نصف زنجیره‌های LMWH (با میانگین وزن مولکولی ۵۰۰۰-۴۵۰۰) کوتاه‌تر از آنند که بتوانند آنتی‌ترومبین را به ترومبین متصل کنند. **C.** پنتاساکارید فقط مهار فاکتور Xa توسط آنتی‌ترومبین را تسریع می‌کند، زیرا کوتاه‌تر از آن است که بتواند آنتی‌ترومبین را به ترومبین متصل کند.

اندک این روش تجویز را جبران کند.

در جریان خون، هپارین به آندوتلیوم و پروتئین‌های پلاسمایی غیر از آنتی‌ترومبین اتصال می‌یابد. اتصال هپارین به سلول‌های آندوتلیال پاکسازیِ[1] وابسته به دوز آن را توجیه می‌کند. در دوزهای پایین، هپارین نیمه‌عمر کوتاهی دارد زیرا به سرعت به آندوتلیوم اتصال می‌یابد. هپارین در دوزهای بالاتر نیمه‌عمر طولانی‌تری دارد، زیرا هنگامی که آندوتلیوم اشباع شده باشد هپارین با سرعت کمتری پاکسازی می‌شود. پاکسازی عمدتاً برون کلیوی است؛ هپارین به ماکروفاژها متصل می‌شود، که زنجیره‌های بلند هپارین را به درون کشیده و دِپلی‌مریزه می‌کنند و زنجیره‌های کوتاه‌تر را به جریان خون باز می‌گردانند. به دلیل مکانیسم پاکسازیِ وابسته به دوز هپارین، نیمه‌عمر پلاسماییِ آن با دوزهای بولوسِ ۲۵ IV و ۱۰۰U/kg به ترتیب ۳۰ و ۶۰ دقیقه است.

۱- clearance: کلیرانس

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

هپارین پس از ورود به جریان خون به پروتئین‌های پلاسمایی غیر از آنتی‌ترومبین اتصال می‌یابد (پدیده‌ای که فعالیت ضدّانعقادی آن را کاهش می‌دهد). برخی از پروتئین‌های پلاسماییِ اتصال‌یابنده به هپارین عبارتند از واکنش‌گرهای مرحلهٔ حاد[1]، که میزان‌شان در بیماران بدحال بالا می‌رود. سایر پروتئین‌ها، مانند مولتی‌مرهای VWF با وزن مولکولی بالا، از سلول‌های آندوتلیال یا پلاکت‌های فعال‌شده رها می‌شوند. پلاکت‌های فعال‌شده فاکتور پلاکتی ۴ (PF4) را نیز رها می‌کنند؛ این یک پروتئینِ به شدت کاتیونی است که با تمایل بالا به هپارین اتصال می‌یابد. مقادیر زیاد PF4 که در مجاورت لخته‌های شریانیِ غنی از پلاکت یافت می‌شوند، می‌توانند فعالیت ضدّانعقادی هپارین را خنثی کنند. این پدیده ممکن است قدرت هپارین در سرکوب رشد لخته را کاهش دهد.

از آنجا که میزان پروتئین‌های اتصال‌یابنده به هپارین در پلاسما در میان اشخاص مختلف فرق می‌کند، پاسخ ضدّانعقادی به دوزهای ثابت یا برحسب وزن تنظیم‌شدهٔ هپارین پیش‌بینی‌ناپذیر است. بنابراین، جهت اطمینان از حصول یک پاسخ درمانی، پایش وضعیت انعقادی ضرورت دارد. این امر به ویژه هنگامی اهمیت دارد که هپارین برای درمان ترومبوزِ مسجل‌شده تجویز می‌شود، زیرا پاسخ ضدّانعقادی در حدّ زیر میزان درمانی می‌تواند بیماران را در معرض ترومبوز مکرر قرار دهد، در حالی که درمان ضدّانعقادیِ بیش از حد خطر خونریزی را افزایش می‌دهد.

پایش اثر ضدّانعقادی هپارین‌درمانی را می‌توان با استفاده از زمان ترومبوپلاستین ناقص فعال‌شده (aPTT) یا سطح آنتی ـ فاکتور Xa مورد پایش قرار داد. اگرچه aPTT آزمونی است که غالباً برای این منظور به کار می‌رود، اما این سنجه با مشکلاتی همراه است. حساسیت معرّف‌های aPTT نسبت به هپارین با هم تفاوت دارد، و نوع انعقادسنج[2] مورد استفاده برای آزمایش نیز می‌تواند بر نتایج حاصله تأثیر بگذارد. بنابراین، آزمایشگاه‌ها باید با اندازه‌گیری aPTT و سطح آنتی ـ فاکتور Xa در نمونه‌های پلاسمای حاصل از بیمارانی که با هپارین درمان شده‌اند، برای هر ترکیب معرّف ـ انعقادسنج یک محدودهٔ درمانی از aPTT مشخص کنند. برای بیشتر معرّف‌ها و انعقادسنج‌های aPTT که هم‌اکنون مورد استفاده قرار می‌گیرند، با طویل‌شدن aPTT به میزان دو تا سه برابر می‌توان به سطوح درمانی هپارین دست یافت.

از سطح آنتی ـ فاکتور Xa نیز می‌توان برای پایش هپارین‌درمانی استفاده کرد. با این آزمون، سطح درمانی هپارین از ۰/۳ تا ۰/۷ واحد بر میلی‌لیتر متغیر است. اگرچه سنجش آنتی ـ فاکتور Xa در حال مقبولیت یافتن است، اما این آزمون هنوز استاندارد نشده است، و نتایج مربوطه می‌توانند در آزمایشگاه‌های مختلف تفاوت زیادی با هم داشته باشند.

تا ۲۵٪ بیمارانِ مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی که با هپارین درمان شده‌اند، نیازمند بیش از ۳۵,۰۰۰ واحد در روز هستند تا به یک میزان درمانی aPTT دست یابند. این بیماران مقاوم به هپارین محسوب می‌شوند. اندازه‌گیری سطح آنتی ـ فاکتور Xa در بیمارانِ مقاوم به هپارین سودمند است، زیرا در بسیاری از آنان با وجود آن که میزان aPTT کمتر از حدّ درمانی است سطح آنتی ـ فاکتور Xa در حدّ درمانی خواهد بود. دلیل این عدم تناسب در نتایج آزمون آن است که سطوح پلاسمایی بالای فیبرینوژن و فاکتور VIII (که هر دوی آنها پروتئین‌های مرحلهٔ حاد هستند)، aPTT را کوتاه می‌کنند اما بر سطح آنتی ـ فاکتور Xa تأثیری ندارند. بهترین روش پایش هپارین‌درمانی در بیمارانی که این پدیده را نشان می‌دهند، استفاده از سطح آنتی ـ فاکتور Xa به جای aPTT است. بیمارانِ با کمبود مادرزادی یا اکتسابی آنتی‌ترومبین و افرادِ واجد سطوح بالای پروتئین‌های اتصال‌یابنده به هپارین نیز ممکن است نیازمند دوزهای بالای هپارین باشند تا به یک سطح درمانی aPTT یا آنتی ـ فاکتور Xa دست یابند. اگر همبستگی مطلوبی میان میزان aPTT و سطح آنتی ـ فاکتور Xa وجود داشته باشد، هر یک از آزمون‌های فوق می‌تواند برای پایش هپارین‌درمانی مورد استفاده قرار گیرد.

میزان مصرف برای پیش‌گیری، هپارین معمولاً با دوز ثابت ۵,۰۰۰ واحد SC دو یا سه بار در روز تجویز می‌شود. با این دوز پایین، پایش وضعیت انعقادی ضرورت ندارد. برعکس، هنگامی که دارو با دوزهای درمانی تجویز می‌شود پایش ضروری است. نوموگرام‌های با دوز ثابت یا مبتنی بر وزن هپارین، برای استاندارد کردن میزان مصرف هپارین و کاهش زمان مورد نیاز جهت دست‌یابی به یک پاسخ ضدّانعقادی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. دست‌کم دو

1- acute phase reactants 2- coagulometer

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

نوموگرام هپارین در بیمارانِ مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی مورد پذیرش قرار گرفته‌اند و زمان موردنیاز جهت دست‌یابی به یک میزان درمانی aPTT را کاهش می‌دهند. نوموگرام‌های مبتنی بر وزن هپارین نیز در بیمارانِ مبتلا به سندرم‌های حادکرونر مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. پس از یک بولوس هپارین IV به میزان ۵,۰۰۰ واحد یا ۷۰ واحد بر کیلوگرم، معمولاً یک‌انفوزیون هپارین به میزان ۱۵-۱۲ واحد بر کیلوگرم در ساعت تجویز می‌شود. برعکس، نوموگرام‌های مبتنی بر وزن هپارین برای بیمارانِ مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی از یک بولوس آغازین به میزان ۵,۰۰۰ واحد یا ۸۰ واحد بر کیلوگرم و سپس یک انفوزیون به میزان ۱۸ واحد بر کیلوگرم در ساعت استفاده می‌کنند. بنابراین، به نظر می‌رسد که بیمارانِ مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی در مقایسه با بیمارانِ مبتلا به سندرم‌های حد کرونر نیازمند دوزهای بالاتری از هپارین هستند تا به یک میزان درمانی aPTT دست یابند. این نکته می‌تواند نشانگر تفاوت در بار (حجم) لخته باشد. هپارین به فیبرین اتصال می‌یابد، و محتوای فیبرینِ لخته‌های وریدی عمقی گسترده بیش از لخته‌های کوچک کرونر است.

قدرت هپارین در تولیدات آمریکای شمالی در واحدهای USP اندازه‌گیری شده است، هر واحد به صورت غلظتی از هپارین که از لخته‌شدن یک سی‌سی پلاسمای سیتراته گوسفند یک ساعت بعد از اضافه‌شدن کلسیم جلوگیری می‌کند، تعریف شده است. در مقابل، در تولیدات اروپایی توانمندی هپارین، بر علیه فاکتور ۱۰ فعال در مقایسه با هپارین استاندارد بین‌المللی سنجیده می‌شود. به علت عدم توانایی سیستم USP در سنجش قدرت هپارین‌های حاوی کندروئیتین سولفات با سولفات بالا، در تولیدات آمریکای شمالی هم اکنون از تکنیک ضد فاکتور ۱۰ فعال برای ارزیابی قدرت آنها استفاده می‌شود. اگرچه استفاده از واحد بین‌المللی به جای واحد USP ۱۰ درصد دوز هپارین را کاهش می‌شود. این تغییر غیرمحتمل است که بر روی مراقبت از بیمار تأثیر بگذارد زیرا پایش به اطمینان از کسب پاسخ درمانی ضد انعقاد، کمک می‌کند.

محدودیت‌ها هپارین از نظر فارماکوکینتیک و بیوفیزیکی محدودیت‌هایی دارد (جدول ۲-۱۴۳). محدودیت‌های فارماکوکینتیک نشانگر تمایل هپارین در اتصال به سلول‌ها و پروتئین‌های پلاسما به شیوه‌ای مستقل از پنتاساکارید هستند. اتصال هپارین به سلول‌های آندوتلیال پاکسازیِ وابسته به دوز آن را توجیه می‌کند، در حالی که اتصال آن به پروتئین‌های پلاسما موجب یک پاسخ ضدّانعقادی متغیر می‌شود و می‌تواند به مقاومت به هپارین بینجامد.

محدودیت‌های بیوفیزیکی هپارین ناتوانی مجموعهٔ هپارین - آنتی‌ترومبین در موارد زیر را نشان می‌دهند: (۱) مهار فاکتور Xa هنگامی که این فاکتور به درون کمپلکس پروترومبیناز کشیده و جای داده می‌شود (کمپلکسی که پروترومبین را به ترومبین تبدیل می‌کند)؛ و (۲) مهار ترومبینِ متصل به فیبرین. در نتیجه، فاکتور Xa متصل به پلاکت‌های فعال‌شده درون لخته‌های غنی از پلاکت توان تولید ترومبین (حتّی در حضور هپارین) را دارد. هنگامی که این ترومبین به فیبرین اتصال می‌یابد، آن نیز در برابر مهار توسط مجموعهٔ هپارین - آنتی‌ترومبین محافظت می‌شود. سپس ترومبینِ متصل به لخته می‌تواند از طریق فعال‌سازی پلاکت‌ها به صورت موضعی (محلی) و تقویت تولید خویش از راه فعال‌سازی پس‌خوردیِ فاکتورهای V، VIII و XI، موجبات رشد لخته را فراهم آورد. آنچه به این مسئله بیشتر دامن می‌زند، امکان خنثی‌شدگیِ هپارین توسط غلظت‌های بالای PF4 رهاشده از پلاکت‌های فعال‌شده درون لختهٔ غنی از پلاکت است.

جدول ۲-۱۴۳ محدودیت‌های فارماکوکینتیک و بیوفیزیکی هپارین

محدودیت‌ها	مکانیسم
فراهمی‌زیستی اندک در دوزهای پایین	به سلول‌های آندوتلیال و ماکروفازها اتصال می‌یابد
پاکسازیِ وابسته به دوز	به ماکروفازها اتصال می‌یابد
پاسخ ضدّانعقادی متغیر	به پروتئین‌های پلاسما که میزان‌شان از یک بیمار تا بیمار دیگر متفاوت است، اتصال می‌یابد
کاهش فعالیت در مجاورت لخته‌های غنی از پلاکت	توسط فاکتور پلاکتی ۴ که از پلاکت‌های فعال‌شده آزاد می‌شود، خنثی می‌گردد
فعالیت اندک بر ضدّ فاکتور Xa موجود در کمپلکس پروترومبیناز و ترومبینِ متصل به فیبرین	کاهش ظرفیت کمپلکس هپارین - آنتی‌ترومبین در مهار فاکتور Xa متصل به پلاکت‌های فعال‌شده و ترومبینِ متصل به فیبرین

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

اثرات جانبی شایع‌ترین اثر جانبی هپارین خونریزی است. سایر عوارض عبارتند از ترومبوسیتوپنی، استئوپروز، و افزایش سطح ترانس‌آمینازها.

خونریزی خطر خونریزیِ ناشی از هپارین با بالارفتن دوز آن افزایش می‌یابد. تجویز همزمان داروهای مؤثر بر هموستاز، مانند داروهای ضدّپلاکت یا فیبرینولیتیک، خطر خونریزی را افزایش می‌دهد (همان‌گونه که تروما یا جراحی اخیر چنین تأثیری دارد). در بیمارانِ تحت درمان با هپارین که دچار خونریزی شدید هستند، جهت خنثی کردن هپارین می‌توان سولفات پروتامین تجویز کرد. سولفات پروتامین (آمیزه‌ای از پلی‌پپتیدهای بازی حاصل از اسپرم ماهی قزل‌آلا) با تمایل بالا به هپارین اتصال می‌یابد، و سپس مجموعه‌های پروتامین ـ هپارین حاصله پاکسازی می‌شوند. نوعاً، ۱ میلی‌گرم سولفات پروتامین ۱۰۰ واحد هپارین را خنثیٰ می‌کند. سولفات پروتامین به صورت IV تجویز می‌شود. واکنش‌های شبه آنافیلاکسی نسبت به سولفات پروتامین می‌توانند روی دهند، و جهت کاهش این خطر تجویز دارو از طریق انفوزیون IV آهسته توصیه می‌شود.

ترومبوسیتوپنی هپارین می‌تواند موجب ترومبوسیتوپنی شود. ترومبوسیتوپنیِ ناشی از هپارین (HIT) یک فرآیند با میانجی‌گری آنتی‌بادی است که عامل ایجاد آن آنتی‌بادی‌های ضدّ نوآنتی‌ژن‌های موجود بر PF4 هستند که هنگام اتصال هپارین به این پروتئین در معرض قرار می‌گیرند. این آنتی‌بادی‌ها، که معمولاً از ایزوتیپ IgG هستند، به طور همزمان به مجموعهٔ هپارین ـ PF4 و گیرنده‌های Fc پلاکت اتصال می‌یابند. این اتصال پلاکت‌ها را فعال می‌کند و ریزذرّات[1] پلاکتی را به وجود می‌آورد. ریزذرّاتِ در گردش انعقادپیش‌بر[2] هستند، زیرا فسفولیپیدهای آنیونی بر سطح خویش ظاهر می‌کنند و می‌توانند به فاکتورهای انعقاد اتصال یابند و موجبات تولید ترومبین را فراهم کنند.

ویژگی‌های بالینی HIT در جدول ۳-۱۴۳ نشان داده شده‌اند. نوعاً، HIT ۱۴-۵ روز پس از شروع درمان با هپارین روی می‌دهد، اما اگر بیمار در عرض ۳ ماه گذشته هپارین دریافت کرده است می‌تواند زودتر بروز کند. افت شمار پلاکت‌ها به زیر ۱۰۰,۰۰۰/μL در بیماران مبتلا به HIT نادر است، و حتّی ۵۰٪ کاهش در شمار پلاکت‌ها نسبت به میزان

جدول ۳-۱۴۳ ویژگی‌های ترومبوسیتوپنیِ ناشی از هپارین

ویژگی‌ها	جزئیات
ترومبوسیتوپنی	شمار پلاکت‌ها ≤ ۱۰۰,۰۰۰/μL یا کاهش ≤ ۵۰٪ در شمار پلاکت‌ها
زمان‌بندی	شمار پلاکت‌ها ۱۰-۵ روز پس از شروع هپارین کاهش می‌یابد
نوع هپارین	با هپارینِ انقسام‌نیافته شایع‌تر از هپارینِ با وزن مولکولی پایین است
نوع بیمار	در مبتلایان به بیماری‌های جراحی شایع‌تر از مبتلایان به بیماری‌های طبی (داخلی) است؛ در زنان شایع‌تر از مردان است.
ترومبوز	ترومبوز وریدی شایع‌تر از ترومبوز شریانی است

پیش از درمان باید ظن به HIT را در افرادی که هپارین دریافت می‌کنند برانگیزد. HIT در بیماران جراحی از بیماران مبتلا به اختلالات طبی (داخلی) شایع‌تر است و، همانند بسیاری از اختلالات خودایمن، فراوانی آن در زنان بیش از مردان است.

HIT می‌تواند با ترومبوز، چه شریانی و چه وریدی، همراه باشد. ترومبوز وریدی، که به صورت DVT و/یا PE بروز می‌کند، از ترومبوز شریانی شایع‌تر است. ترومبوز شریانی می‌تواند به صورت سکتهٔ مغزی ایسکمیک یا MI حاد بروز کند. به ندرت، لخته‌های غنی از پلاکت در بخش دیستال آئورت یا شرایین ایلیاک می‌توانند موجب ایسکمی وخیم اندام (دست و پا) شوند.

تشخیص HIT با استفاده از سنجه‌های وابسته به آنزیم[3] جهت ردیابی آنتی‌بادی‌های ضدّ مجموعه‌های هپارین ـ PF4 یا سنجه‌های فعال‌شدگی پلاکت مسجل می‌شود. سنجه‌های وابسته به آنزیم حساسیت دارند، ولی در غیاب هرگونه شواهد بالینی HIT می‌توانند مثبت باشند. اختصاصی‌ترین آزمون تشخیصی سنجهٔ آزادی سروتونین است. روش انجام این آزمون بدین صورت است که پلاکت‌های شسته‌شدهٔ پوشیده از سروتونین نشان‌دار در غیاب یا حضور غلظت‌های مختلف هپارین در معرض سرم بیمار قرار می‌گیرند و سپس میزان آزادی سروتونین اندازه‌گیری می‌شود. اگر سرم بیمار حاوی آنتی‌بادی HIT

1- microparticles
2- prothrombotic
3- enzyme-linked assays

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

باشد، افزودن هپارین موجب فعال‌شدگی پلاکت‌ها و آزادی سروتونین می‌شود.

درمان HIT در جدول ۴-۱۴۳ مشخص شده است. در بیماران مشکوک به HIT یا مبتلا به HIT مسجل‌شده، هپارین باید قطع و جهت پیشگیری از ترومبوز یا درمان آن یک ضدّانعقاد دیگر تجویز گردد. پرکاربردترین داروهایی که برای این منظور به کار می‌روند عبارتند از مهارگرهای تزریقی مستقیم ترومبین (مانند لپی‌رودین[1]، آرگاتروبان[2]، یا بیوالی‌رودین[3])، یا مهارگرهای فاکتور Xa (مانند فونداپارینوکس).

بیمارانِ مبتلا به HIT، به ویژه آنان که ترومبوز همراه دارند، اغلب واجد شواهد افزایش تولید ترومبین هستند که می‌تواند به مصرف پروتئین C منجر شود. اگر در این بیماران وارفارین بدون یک ضدّانعقاد تزریقی همزمان جهت مهار ترومبین یا تولید آن تجویز شود، کاهش بیشتر میزان پروتئین C بر اثر آنتاگونیست‌های ویتامین K می‌تواند موجب نکروز پوست شود. جهت اجتناب از این مشکل، بیمارانِ مبتلا به HIT باید با یک مهارگر مستقیم ترومبین یا فونداپارینوکس تحت درمان قرار گیرند تا آن که شمار پلاکت به میزان طبیعی برگردد. در این زمان، درمان با دوز پایین وارفارین می‌تواند به کار گرفته شود، و هنگامی که پاسخ ضدّانعقادی به وارفارین برای دست‌کم ۲ روز در حدّ درمانی بود می‌توان مهارگر ترومبین را قطع کرد.

استئوپروز درمان با دوزهای درمانی هپارین به مدت بیش از ۱ ماه می‌تواند موجب کاهش چگالی استخوان شود. این عارضه نزدِ تا ۳۰٪ بیمارانی که تحت درمان درازمدت با هپارین بوده‌اند گزارش شده است، و شکستگی‌های علامت‌دار مهره در ۳-۲٪ این افراد روی می‌دهند.

هپارین هم از طریق کاهش تشکیل استخوان و هم تشدید جذب آن موجب از دست رفتن استخوان می‌شود. بدین ترتیب، هپارین بر فعالیت استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها هر دو تأثیر دارد.

افزایش سطح ترانس‌آمینازها دوزهای درمانی هپارین غالباً تا حدی موجب افزایش سطوح سرمی ترانس‌آمینازهای کبدی، بدون افزایش همزمان در سطح بیلی‌روبین، می‌شوند. پس از قطع دارو سطوح ترانس‌آمینازها به سرعت به حد طبیعی برمی‌گردند. مکانیسم این پدیده ناشناخته است.

جدول ۴-۱۴۳ درمان ترومبوسیتوپنیِ ناشی از هپارین

تمام هپارین را قطع کنید.
یک ضدّانعقاد دیگر، مانند لپی‌رودین، آرگاتروبان، بیوالی‌رودین، داناپاروئید، یا فونداپارینوکس تجویز کنید.
پلاکت تزریق نکنید.
تا زمانی که شمار پلاکت‌ها به سطح پایه‌اش بازنگشته است، وارفارین تجویز نکنید؛ در صورت تجویز وارفارین به بیمار ویتامین K بدهید تا INR به حدّ طبیعی برگردد.
وجود ترومبوز (به ویژه ترومبوز وریدی عمقی) را بررسی کنید.

هپارینِ با وزن مولکولی پایین LMWH، که از قطعات کوچکتر هپارین تشکیل یافته است، از طریق دِپلی‌مریزاسیون کنترل‌شدهٔ آنزیمی یا شیمیایی از هپارینِ انقسام‌نیافته به دست می‌آید. میانگین وزن مولکولی LMWH ۵,۰۰۰ (یک سوم میانگین وزن مولکولی هپارینِ انقسام‌نیافته) است. LMWH مزایایی نسبت به هپارین دارد (جدول ۵-۱۴۳) و برای بیشتر کاربردها جای هپارین را گرفته است.

مکانیسم عمل LMWH، همانند هپارین، تأثیر ضدّانعقادی خویش را از طریق فعال‌سازی آنتی‌ترومبین اِعمال می‌کند. دست‌کم نصف زنجیره‌های LMWH که حاوی پنتاساکارید هستند (با میانگین وزن مولکولی ۵,۰۰۰،

جدول ۵-۱۴۳ مزایای LMWH بر هپارین

مزیت	نتیجه
فراهمی زیستی بهتر و نیمه‌عمر طولانی‌تر پس از تزریق SC	می‌تواند به صورت SC یک یا دو بار در روز برای پیش‌گیری و درمان هر دو تجویز شود
پاکسازیِ مستقل از دوز	سهولت دوزبندی
پاسخ ضدّانعقادی قابل پیش‌بینی	پایش وضعیت انعقادی در بیشتر بیماران غیرضروری است
خطر کمترِ ترومبوسیتوپنیِ ناشی از هپارین	در تجویز کوتاه یا درازمدت ایمن‌تر از هپارین است
خطر کمترِ استئوپروز	در تجویز گسترده‌تر ایمن‌تر از هپارین است

1- lepirudin
2- argatroban
3- bivalirudin

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

که معادل تقریباً ۱۷ واحد ساکاریدی است)، کوتاه‌تر از آنند که بتوانند ترومبین را به آنتی‌ترومبین متصل کنند (شکل ۵-۱۴۳). با این حال، این زنجیره‌ها ظرفیت تشدید (تسریع) مهار فاکتور Xa توسط آنتی‌ترومبین را حفظ می‌کنند، زیرا این فعالیت عمدتاً نتیجهٔ تغییراتِ ایجادشده در شکل ساختمانی آنتی‌ترومبین بر اثر اتصال پنتاساکارید است. بنابراین، LMWH روند مهار فاکتور Xa را بیشتر از طریق مهار آنتی‌ترومبین تسریع می‌کند تا ترومبین. در فرآورده‌های LMWH، بسته به توزیع منحصر به فرد وزن مولکولی‌شان، نسبت آنتی‌فاکتور Xa به آنتی‌فاکتور IIa از ۲ به ۱ تا ۴ به ۱ متغیر است.

فارماکولوژی LMWH، اگرچه معمولاً به صورت SC تجویز می‌شود، در صورتی که پاسخ ضدّانعقادی سریع مورد نیاز باشد می‌تواند به صورت IV نیز تجویز گردد. LMWH از نظر فارماکوکینتیک مزایایی نسبت به هپارین دارد. این مزایا نشانگر آنند که زنجیره‌های کوتاهتر هپارین با تمایل کمتری به سلول‌های آندوتلیال، ماکروفاژها، و پروتئین‌های پلاسماییِ اتصال‌یابنده به هپارین متصل می‌شوند. کاهش اتصال به سلول‌های آندوتلیال و ماکروفاژها، مکانیسم سریع، وابسته به دوز و اشباع‌پذیر پاکسازی را که از ویژگی‌های هپارینِ انقسام‌نیافته است، از میان می‌برد. در عوض، پاکسازی LMWH مستقل از دوز و نیمه‌عمر پلاسمایی آن طولانی‌تر است. براساس اندازه‌گیری سطح آنتی - فاکتور Xa، نیمه‌عمر پلاسمایی LMWH حدود ۴ ساعت است. LMWH تقریباً به طور انحصاری توسط کلیه‌ها پاکسازی می‌شود، و می‌تواند در بیمارانِ مبتلا به نارسایی کلیوی [در بدن] تجمع یابد.

LMWH پس از تزریق SC حدود ۹۰٪ فراهمی زیستی از خود نشان می‌دهد. از آنجا که LMWH نسبت به هپارین با تمایل کمتری به پروتئین‌های اتصال‌یابنده به هپارین در پلاسما متصل می‌شود، بنابراین پاسخِ وابسته به دوزِ پیش‌بینی‌پذیرتری ایجاد می‌کند، و مقاومت نسبت به آن نادر است. LMWH حتی هنگامی که با دوزهای درمانی تجویز می‌گردد، به دلیل نیمه‌عمر طولانی‌تر و پاسخ ضدّانعقادی پیش‌بینی‌پذیرتر، می‌تواند به صورت SC یک یا دو بار در روز بدون پایش وضعیت انعقادی تجویز شود. این ویژگی‌ها موجب می‌شوند مصرف LMWH آسان‌تر از هپارینِ انقسام‌نیافته باشد. با در نظر گرفتن این نکته، مطالعات در بیمارانِ مبتلا به ترومبوآمبولی وریدی نشانگر آن بوده‌اند که درمان با LMWH در منزل به اندازهٔ درمان با انفوزیون مداوم IV هپارین در بیمارستان مؤثر و بی‌خطر (ایمن) است. درمان سرپایی با LMWH نیاز به مراقبت از بیمار را کمتر می‌کند، هزینه‌های مراقبت بهداشتی را کاهش می‌دهد، و موجبات رضایت بیشتر بیمار را فراهم می‌کند.

پایش در بیشتر بیماران، LMWH مستلزم پایش وضعیت انعقادی نیست. اگر پایش لازم باشد، سطح آنتی - فاکتور Xa باید اندازه‌گیری شود زیرا بیشتر فرآورده‌های LMWH تأثیر اندکی بر aPTT دارند. سطح درمانی آنتی - فاکتور Xa با مصرف LMWH در صورتی که ۴-۳ ساعت پس از تجویز دارو اندازه‌گیری شود، ۱/۲-۰/۵ واحد بر میلی‌لیتر است. هنگامی که LMWH با دوزهای پیش‌گیرانه تجویز می‌شود، اوج سطح آنتی - فاکتور Xa باید ۰/۵-۰/۲ واحد بر میلی‌لیتر در نظر گرفته شود.

موارد لزوم پایش LMWH عبارتند از نارسایی کلیوی و چاقی. پایش LMWH در بیمارانِ با پاکسازی (کلیرانس) کراتینین ≥ ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه مقتضی و مناسب است تا از عدم تجمع دارو اطمینان حاصل شود. اگرچه به نظر می‌رسد که دوزبندی LMWH برحسب وزن موجب ایجاد سطوح درمانی آنتی - فاکتور Xa در بیمارانی می‌شود که اضافه وزن دارند، اما این رویکرد در مبتلایان به چاقی مرضی به طور گسترده مورد ارزیابی قرار نگرفته است. ممکن است پایش فعالیت ضدّانعقادی LMWH در خلال حاملگی نیز مقتضی و مناسب باشد، زیرا دوزهای مورد نیاز می‌توانند تغییر کنند (به ویژه در سه‌ماههٔ سوم). در وضعیت‌های پرخطر نیز پایش باید مدّ نظر باشد (مانند بیمارانِ دارای دریچه‌های مکانیکی قلب که برای پیش‌گیری از ترومبوز دریچه‌ای در حال دریافت LMWH هستند، و نیز هنگامی که LMWH با دوزهای درمانی در شیرخواران یا کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد).

میزان مصرف دوزهای توصیه‌شدهٔ LMWH برای پیش‌گیری یا درمان برحسب نوع فرآوردهٔ LMWH فرق می‌کنند. برای پیش‌گیری، دوز ۵۰۰۰-۴۰۰۰ واحدی به صورت SC یک‌بار در روز به‌کار می‌رود، درحالی‌که دوز ۳۰۰۰-۲۵۰۰ واحدی هنگامی به‌کار می‌رود که دارو دو بار در روز تجویز می‌شود. برای درمان ترومبوآمبولی وریدی، اگر دارو یک بار در روز تجویز شود دوز آن ۲۰۰-۱۵۰ واحد بر کیلوگرم،

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

و اگر دو بار در روز تجویز شود دوز آن ۱۰۰ واحد بر کیلوگرم است. در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار، LMWH به‌صورت SC دو بار در روز با دوز ۱۲۰-۱۰۰ واحد بر کیلوگرم تجویز می‌شود.

اثرات جانبی عارضهٔ اصلی LMWH خونریزی است. متاآنالیزها دلالت بر آن دارند که خطر خونریزی شدید با LMWH کمتر از هپارینِ انقسام‌نیافته است. میزان شیوع HIT و استئوپروز با LMWH کمتر از هپارینِ انقسام‌نیافته است.

خونریزی همان‌گونه که در مورد هپارین صادق است، خونریزیِ ناشی از LMWH در بیمارانی که همزمان داروهای ضدّپلاکت یا فیبرینولیتیک دریافت می‌کنند شایع‌تر است. جراحی اخیر، آسیب‌دیدگی، یا نقائص هموستازی زمینه‌ای نیز خطر خونریزی با LMWH را افزایش می‌دهند.

اگرچه سولفات پروتامین می‌تواند به عنوان پادزهری برای LMWH مورد استفاده قرار گیرد، اما فعالیت ضد انعقادی LMWH را به طور ناقص خنثیٰ می‌کند زیرا فقط به زنجیره‌های بلندتر آن اتصال می‌یابد. از آنجا که زنجیره‌های بلندتر مسئول تسریع مهار ترومبین توسط آنتی‌ترومبین هستند، بنابراین سولفات پروتامین به طور کامل فعالیت ضدّ فاکتور IIa را در LMWH خنثیٰ می‌کند، در مقابل، پروتامین سولفات تنها به‌طور ناقص فعالیت ضد فاکتور Xa‌ی LMWH را برمی‌گرداند، زیرا زنجیره‌های کوتاه‌ترِ حاوی پنتاساکاریدِ LMWH به سولفات پروتامین اتصال نمی‌یابند. بنابراین، درمان بیمارانی که در خطر بالای خونریزی قرار دارند، با هپارینِ انقسام‌نیافتهٔ IV ممتد می‌تواند کم‌خطرتر (ایمن‌تر) از LMWH بصورت SC باشد.

ترومبوسیتوپنی خطر HIT در LMWH حدود پنج بار کمتر از هپارین است. LMWH با تمایل کمتری به پلاکت‌ها اتصال می‌یابد و موجب رهایی PF4 کمتری می‌شود. افزون بر این، LMWH (که نسبت به هپارین تمایل کمتری به PF4 دارد)، کمتر احتمال دارد که باعث ایجاد تغییراتی در شکل ساختمانی PF4 گردد که موجبات تشکیل آنتی‌بادی‌های HIT را فراهم می‌کنند.

LMWH نباید برای درمان بیماران مبتلا به HIT به کار رود، زیرا بیشتر آنتی‌بادی‌های HIT با LMWH واکنش‌دهی متقاطع نشان می‌دهند. این واکنش‌دهی متقاطع در لولهٔ آزمایش صرفاً یک پدیدهٔ آزمایشگاهی نیست، زیرا در بیمارانِ مبتلا به HIT که با LMWH تحت درمان قرار گرفته‌اند مواردی از ترومبوز گزارش شده‌اند.

استئوپروز خطر استئوپروز با LMWH درازمدت کمتر از هپارین است. بنابراین، به دلیل خطر کمتر استئوپروز و HIT، برای درمان درازمدت LMWH گزینه‌ای بهتر از هپارین است.

فونداپارینوکس فونداپارینوکس، که یک آنالوگ ساختگی سکانس پنتاساکاریدیِ اتصال‌یابنده به آنتی‌ترومبین است، از جهات مختلف با LMWH تفاوت دارد (جدول ۶-۱۴۳). فونداپارینوکس برای پیشگیری از ترومبوز در بیمارانِ مبتلا به اختلالات داخلی یا جراحی عمومی و بیماری‌های پرخطر ارتوپدیک و نیز به‌عنوان جایگزینی برای هپارین یا LMWH در درمان اولیهٔ مبتلایان به ترومبوآمبولی وریدیِ مسجل‌شده، مجوز دریافت کرده است. این دارو تاکنون در آمریکا به عنوان جایگزین هپارین یا LMWH در بیماران با سندرم‌های حاد کرونر مجاز نشده است.

مکانیسم عمل فونداپارینوکس، به عنوان یک آنالوگ ساختگی سکانس پنتاساکاریدیِ اتصال‌یابنده به آنتی‌ترومبین موجود در هپارین و LMWH، دارای وزن

جدول ۶-۱۴۳ مقایسهٔ LMWH و فونداپارینوکس

ویژگی	LMWH	فونداپارینوکس
تعداد واحدهای ساکاریدی	۱۷-۱۵	۵
تسریع مهار فاکتور Xa	بلی	بلی
تسریع مهار ترومبین	بلی	خیر
فراهمی زیستی پس از تجویز زیرپوستی (٪)	۹۰	۱۰۰
نیمه‌عمر در پلاسما (ساعت)	۴	۱۷
پاکسازی کلیوی	بلی	بلی
القای آزادی مهارگر مسیر فاکتور بافتی	بلی	خیر
خنثی‌شدن توسط سولفات پروتامین	تا حدی (به‌طور ناقص)	خیر

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

مولکولی ۱۷۲۸ است. فونداپارینوکس فقط به آنتی‌ترومبین اتصال می‌یابد (شکل ۵-۱۴۳) و کوتاهتر از آن است که بتواند ترومبین را به آنتی‌ترومبین متصل کند. بنابراین، فونداپارینوکس مهار فاکتور Xa توسط آنتی‌ترومبین را تسریع می‌کند و میزان (سرعت) مهار ترومبین را افزایش نمی‌دهد.

فارماکولوژی فونداپارینوکس پس از تزریق SC فراهمی زیستی کاملی از خود نشان می‌دهد. از آنجا که فونداپارینوکس به سلول‌های آندوتلیال یا پروتئین‌های پلاسما اتصال نمی‌یابد، پاکسازی آن مستقل از دوز و نیمه‌عمر آن در پلاسما ۱۷ ساعت است. این دارو به صورت SC یک‌بار در روز تجویز می‌شود. از آنجا که فونداپارینوکس به صورت تغییرنیافته توسط کلیه‌ها پاکسازی می‌شود، مصرف آن در بیمارانِ باکلیرانس کراتینین <۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه ممنوع است و در بیمارانِ با کلیرانس کراتینین < ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه باید با احتیاط صورت گیرد.

فونداپارینوکس پس از تجویز با دوزهای ثابت یک پاسخ ضدّانعقادی پیش‌بینی‌پذیر و قابل انتظار ایجاد می‌کند، زیرا به پروتئین‌های پلاسما اتصال نمی‌یابد. این دارو برای پیش‌گیری از ترومبوآمبولی وریدی با دوز ۲/۵mg یک بار در روز، و برای درمان اولیهٔ ترومبوآمبولی وریدیِ مسجل‌شده با دوز ۷/۵mg یک‌بار در روز تجویز می‌شود. می‌توان دوز دارو را در افرادِ با وزن < ۵۰kg به ۵mg یک‌بار در روز کاهش، و در افرادِ با وزن > ۱۰۰kg به ۱۰mg افزایش داد. در صورت تجویز با این دوزها، فونداپارینوکس برای درمان اولیهٔ بیماران مبتلا به DVT یا PE به اندازهٔ هپارین یا LMWH مؤثر است و به همان میزان خونریزی ایجاد می‌کند.

در بیماران مبتلا به سندرم‌های حاد کرونر فونداپارینوکس با دوز ۲/۵mg یک‌بار در روز مورد استفاده قرار می‌گیرد. هنگامی که این دوز پیش‌گیرانهٔ فونداپارینوکس با دوزهای درمانی اِنوکساپارین[1] در بیمارانِ مبتلا به سندرم‌های حاد کرونر بدون بالارفتن[2] قطعهٔ ST مورد مقایسه قرار گرفت، تفاوتی در نرخ مرگ قلبی ـ عروقی، MI، یا سکتهٔ مغزی در عرض ۹ روز یافت نشد. اما، نرخ خونریزی شدید با فونداپارینوکس ۵۰٪ کمتر از اِنوکساپارین بود، تفاوتی که احتمالاً نشانگر آن است که دوز فونداپارینوکس کمتر از اِنوکساپارین بوده است. در بیماران مبتلا به سندرم‌های حاد کرونر که به درمان‌های کرونری از طریق پوست نیاز دارند، خطر ترومبوز کاتتر با مصرف فونداپارینوکس وجود دارد، مگر این که هپارین اضافه شود.

اثرات جانبی فونداپارینوکس موجب HIT نمی‌شود زیرا به PF4 اتصال نمی‌یابد. برخلاف LMWH، فونداپارینوکس با آنتی‌بادی‌های HIT واکنش‌دهی متقاطع ندارد. بنابراین، به نظر می‌رسد که فونداپارینوکس در درمان بیماران مبتلا به HIT مؤثر است، اگرچه کارآزمایی‌های بالینی وسیعی در تأیید مصرف آن وجود ندارند.

اثر جانبی اصلی فونداپارینوکس خونریزی است. پادزهری برای فونداپارینوکس وجود ندارد. سولفات پروتامین تأثیری بر فعالیت ضدّانعقادی فونداپارینوکس ندارد، زیرا نمی‌تواند به آن متصل شود. فاکتور VII فعال‌شدهٔ نوترکیب اثرات ضدّانعقادی فونداپارینوکس را در افراد داوطلب خنثی می‌کند، اما مشخص نیست که آیا این دارو خونریزیِ ناشی از فونداپارینوکس را مهار خواهد کرد یا خیر.

مهارگرهای تزریقی مستقیم ترومبین مهارگرهای مستقیم ترومبین مستقیماً به ترومبین اتصال می‌یابند و برهم‌کنش آن با سوبستراهایش را متوقف می‌کنند. مهارگرهای تزریقی مستقیم ترومبین که پذیرفته شده‌اند عبارتند از هیدرودین‌های نوترکیب (لیپرودین و دسیرودین)، آرگاتروبان، و بیوالی‌رودین (جدول ۷-۱۴۳). لپی‌رودین و آرگاتروبان برای درمان بیماران مبتلا به HIT مجوز دریافت کرده‌اند. دسیرودین برای پروفیلاکسی ترومبوز پس از آرتروپلاستی الکتیو لگن و دسیرودین و بیوالی‌رودین به عنوان جایگزینی برای هپارین در بیمارانی که تحت درمان‌های کرونری از طریق پوست قرار دارند (شامل مبتلایان به HIT)، پذیرفته شده است.

لپی‌رودین و دسیرودین شکل‌های نوترکیب از هیرودین، لپیرودین و دسیرودین مهارگر دوظرفیتی مستقیم ترومبین هستند که بر هر دو ناحیهٔ فعال و اگزوسیت ۱ (ناحیهٔ اتصال به سوبسترا) بر روی ترومبین برهم‌کنش دارد. جهت تأثیر ضدّانعقادی سریع لپی‌رودین به صورت انفوزیون IV مداوم تجویز می‌شود، اما برای پیشگیری از ترومبوز دارو را می‌توان به صورت SC تجویز کرد. نیمه‌عمر پلاسمایی

1- enoxaparin 2- elevation

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۷-۱۴۳ مقایسهٔ ویژگی‌های هیرودین، بیوالی‌رودین، و آرگاتروبان

	لپیرودین/ دیسرودین	بیوالیرودین	آرگاتروبان
جرم مولکولی	۷۰۰۰	۱۹۸۰	۵۲۷
ناحیه(های) برهم‌کنش با ترومبین	ناحیهٔ فعال و اگزوسیت ۱	ناحیهٔ فعال و اگزوسیت ۱	ناحیهٔ فعال
پاکسازی کلیوی	بلی	خیر	خیر
متابولیسم کبدی	خیر	خیر	بلی
نیمه‌عمر در پلاسما (دقیقه)	۶۰(۱۷) ۱۲۰-۱۸۰(SC)	۲۵	۴۵

لپی‌رودین به دنبال تزریق IV ۶۰ دقیقه است، و دارو توسط کلیه‌ها پاکسازی می‌شود. بنابراین، در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی لپی‌رودین [در بدن] تجمع می‌یابد. برای پروفیلاکسی ترومبوز، دسیرودین به صورت زیرپوستی دو بار در روز در دوزهای ثابت داده می‌شود. نیمه‌عمر دسیرودین بعد از تزریق زیرپوستی ۳-۲ ساعت است.

نسبت بالایی از بیمارانِ درمان‌شده با لپی‌رودین آنتی‌بادی‌هایی بر ضدّ دارو تشکیل می‌دهند. اگرچه این آنتی‌بادی‌ها به ندرت مشکل‌ساز می‌شوند، اما در زیرگروه کوچکی از بیماران می‌توانند پاکسازی لپی‌رودین را به تأخیر بیندازند و فعالیت ضدّانعقادی آن را تشدید کنند. خونریزی شدید در برخی از این بیماران گزارش شده است.

لپی‌رودین معمولاً با استفاده از aPTT مورد پایش قرار می‌گیرد، و دوز آن به گونه‌ای تنظیم می‌شود که aPTT را در حدّ ۲/۵-۱/۵ برابر میزان کنترل (شاهد) نگه دارد. aPTT آزمونی ایده‌آل برای پایش درمان با لپی‌رودین نیست، زیرا زمان انعقاد[1] با غلظت‌های بالاتر دارو حالت کفّه[2] پیدا می‌کند. اگرچه زمان انعقادِ ecarin، یک سم مار که پروترومبین را به Meizothrombin تبدیل می‌کند، در مقایسه با aPTT شاخص بهتری از دوز لپی‌رودین در اختیار می‌گذارد، اما این آزمون هنوز استاندارد نشده است. دسیرودین زمانی که برای پروفیلاکسی ترومبوز استفاده می‌شود نیاز به پایش ندارد.

آرگاتروبان آرگاتروبان، یک مهارگر تک‌ظرفیتی که ناحیهٔ فعال ترومبین را هدف قرار می‌دهد، در کبد متابولیزه می‌شود. بنابراین، در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی داروی فوق باید با احتیاط مصرف شود. آرگاتروبان از طریق کلیه‌ها پاکسازی نمی‌شود، بنابراین برای بیماران مبتلا به HIT که نارسایی کلیوی دارند از لپی‌رودین ایمن‌تر است.

آرگاتروبان از طریق تزریق IV مداوم تجویز می‌شود و نیمه‌عمر پلاسمایی آن حدود ۴۵ دقیقه است. aPTT برای پایش اثر ضدّانعقادی دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد، و دوز دارو به گونه‌ای تنظیم می‌شود که aPTT به ۳-۱/۵ برابر میزان پایه برسد اما از ۱۰۰ ثانیه تجاوز نکند. آرگاتروبان نسبت نرمالیزهٔ بین‌المللی (INR) را نیز طولانی می‌کند که این ویژگی می‌تواند تغییر داروی بیمار به وارفارین را پیچیده و دشوار سازد. به کارگیری سطح فاکتور X به جای INR جهت پایش وارفارین می‌تواند بر این مشکل غلبه کند. راه دیگر عبارت است از قطع آرگاتروبان ۳-۲ ساعت پیش از سنجش INR است.

بیوالی‌رودین بیوالی‌رودین (یک آنالوگ ساختگی ۲۰- آمینواسیدی هیرودین) یک مهارگر دوظرفیتی ترومبین است. بدین ترتیب، بخش N- ترمینال بیوالی‌رودین با ناحیهٔ فعال ترومبین برهم‌کنش دارد، در حالی که دنبالهٔ C- ترمینال آن به اگزوسیت ۱ (حوزهٔ اتصال‌یابنده به سوبسترا بر روی ترومبین) متصل می‌شود. نیمه‌عمر پلاسمایی بیوالی‌رودین ۲۵ دقیقه است، که کوتاهترین نیمه‌عمر در میان کلیهٔ مهارگرهای تزریقی مستقیم ترومبین است. بیوالی‌رودین توسط پپتیدازها تجزیه و قسمتی از آن توسط کلیه‌ها دفع می‌شود. هنگامی که بیوالی‌رودین در لابراتوار کاتتریزاسیون قلبی با دوزهای بالا تجویز می‌شود، فعالیت ضدّانعقادی آن با استفاده از زمان انعقادِ فعال‌شده مورد پایش قرار می‌گیرد. در دوزهای پایین، فعالیت آن را می‌توان با استفاده از aPTT ارزیابی کرد.

بیوالی‌رودین، جایگزین هپارین در بیمارانی است که تحت درمان‌های کرونری از طریق پوست قرار دارند. بیوالی‌رودین همچنین در بیماران مبتلا به HIT که به درمان‌های کرونری از طریق پوست یا جراحی بای‌پس قلبی نیاز دارند، با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته است.

1- clotting time 2- plateau

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

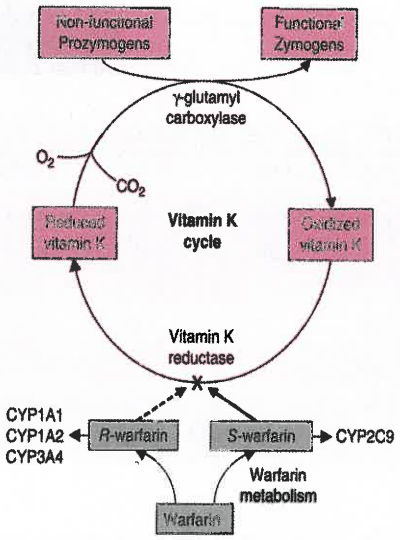
ضدانعقادهای خوراکی

درمان ضدانعقادی خوراکی امروزی به حدود ۶۰ سال پیش باز می‌گردد، یعنی زمانی که آنتاگونیست‌های ویتامین K در نتیجهٔ پژوهش دربارهٔ علت بیماری خونریزی‌دهنده در چهارپایان کشف شدند. این اختلال، که با کاهشی در سطح پروترومبین مشخص می‌شود، ناشی از مصرف یونجهٔ حاوی شبدر شیرین فاسدشده است. هیدروکسی کومارین، که از آلودگی‌های باکتریایی در یونجه به دست آمده بود، متابولیسم ویتامین K را مختل و بدین ترتیب سندرمی شبیه کمبود ویتامین K ایجاد می‌کند. کشف این ترکیب، انگیزه ساخت سایر آنتاگونیست‌های ویتامین K، شامل وارفارین را فراهم کرد.

تا سال‌ها، آنتاگونیست‌های ویتامین K تنها ضد انعقادهای در دسترس خوراکی بودند. این وضعیت با معرفی ضدانعقادهای جدید خوراکی شامل دابیگاتران، که ترومبین را هدف قرار می‌دهد و ریواروکسابان و آپیکسابان و اندوکسابان که فاکتور Xa را هدف می‌گیرند تغییر کرد.

وارفارین وارفارین،که یک آنتاگونیست محلول در آب ویتامین K است که در ابتدا به عنوان یک جونده‌کُش ظهور یافت، مشتق کومارین است که غالباً در آمریکای شمالی تجویز می‌شود. وارفارین، همانند سایر آنتاگونیست‌های ویتامین K، در ساخت پروتئین‌های انعقادیِ وابسته به ویتامین K ـ شامل پروترومبین (فاکتور II) و فاکتورهای VII، IX، و X ـ اختلال ایجاد می‌کند. ساخت پروتئین‌های ضدانعقادیِ وابسته به ویتامین K (پروتئین‌های C و S) نیز توسط آنتاگونیست‌های ویتامین K کاهش می‌یابد.

مکانیسم عمل کلیهٔ فاکتورهای انعقادیِ وابسته به ویتامین K در N- ترمینال خویش دارای پس‌ماندهای اسید گلوتامیک هستند. تغییرات ایجادشده پس از روند ترجمه DNA[1] به γ- کربن این پس‌ماندها یک گروه کربوکسیل اضافه می‌کند تا اسید γ-کربوکسی‌گلوتامیک تولید شود. این اصلاحات برای ظهور فعالیت این فاکتورهای انعقادی ضروری است، زیرا موجبات اتصالِ وابسته به کلسیم آنها به سطوح فسفولیپیدیِ دارای بار منفی را فراهم می‌کند. روند γ-کربوکسیلاسیون توسط یک کربوکسیلازِ وابسته به ویتامین K تسریع می‌شود. بنابراین، ویتامین K موجود در رژیم غذایی توسط ویتامین K ردوکتاز به ویتامین K هیدروکینون احیا می‌شود (شکل ۶-۱۴۳). ویتامین K هیدروکینون به‌عنوان یک کوفاکتور برای آنزیم کربوکسیلاز عمل می‌کند، که در حضور دی‌اکسید کربن، هیدروژن موجود بر γ- کربنِ پس‌ماندهای اسید گلوتامیک را با یک گروه کربوکسیل تعویض می‌کند. در خلال این فرآیند، ویتامین K هیدروکینون به ویتامین K اپوکسید اکسیده می‌شود؛ مادهٔ اخیر سپس توسط ویتامین K اپوکسید ردوکتاز به ویتامین K احیا می‌شود.



شکل ۶-۱۴۳. ترکیب خوشه‌های انانتیومر R و S. S وارفارین بیشترین فعالیت را دارد. وارفارین، با وقفه ویتامین K اپوکسید ردوکتاز، تبدیل ویتامین K اکسیداز را به فرم کاهش یافته ویتامین K مهار می‌کند. گاماکربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین K در فاکتورهای ۲، ۷، ۹ و ۱۰ را به واسطه کاهش ویتامین K به عنوان یک کوفاکتور گاماگلوتامیل‌کربوکسیلازی که واکنش‌کربوکسیلاسیون را کاتالیز می‌کنند، مهار می‌کند. بنابراین با قابلیت تبدیل پروزیموژن به زیموژن قابل اتصال به CO و سطوح فسفولیپیدی آنیونی، تداخل می‌کند. S وارفارین توسط CYP2C9 متابولیزه می‌شود. پلی‌مرفیسم‌های ژنتیکی شایع در این آنزیم می‌تواند بر متابولیسم وارفارین اثر گذارد. پلی‌مورفیسم در زیرواحد C1 ویتامین K ردوکتاز (VKORC1) می‌تواند بر حساسیت آنزیمی مهارگر وارفارین اثر گذارد به همین دلیل بر دوز مورد نیاز وارفارین اثر می‌گذارد.

1- posttranslational modification

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

وارفارین فعالیت ویتامین K اپوکسید ردوکتاز (VKOR) را مهار و از این طریق روند γ-کربوکسیلاسیون را متوقف می‌کند. این امر موجب ساخت پروتئین‌های انعقادیِ وابسته به ویتامین K می‌شود که فقط تا حدی[1] γ-کربوکسیله شده‌اند. وارفارین به صورت یک ضدانعقاد عمل می‌کند، زیرا در این پروتئین‌های تا حدی γ-کربوکسیله میزان فعالیت بیولوژیک کاهش‌یافته یا صفر است. شروع اثر وارفارین تا زمانی که فاکتورهای انعقادیِ تازه ساخته شده با فعالیت کاهش‌یافته به تدریج جایگزین همتاهای کاملاً فعال خویش شوند، به تأخیر می‌افتد.

اثر ضدّترومبوزی وارفارین وابسته به کاهشی در سطح کارکردیِ[2] فاکتور X و پروترومبین (فاکتورهای انعقادی با نیمه‌عمر به ترتیب ۲۴ و ۷۲ ساعت) است. به دلیل تأخیر در دست‌یابی به اثر ضدّترومبوزی، در بیمارانِ مبتلا به ترومبوزِ مسجل‌شده یا در خطر بالای ترومبوز، درمان اولیه با وارفارین به درمان همزمان یک ضدّ انعقاد تزریقی سریع‌الاثر (مانند هپارین، LMWH، یا فوندا‌پارینوکس) برای حداقل ۵ روز نیاز دارد.

فارماکولوژی وارفارین آمیزه‌ای راسمیک[3] از ایزومرهای R و S است. وارفارین به سرعت و تقریباً به طور کامل از مجرای گوارش جذب می‌شود. سطح وارفارین در خون حدود ۹۰ دقیقه پس از تجویز دارو به اوج می‌رسد. نیمه‌عمر وارفارین راسمیک در پلاسما ۴۲-۳۶ ساعت است، و بیش از ۹۷٪ وارفارین موجود در جریان خون به آلبومین متصل است. فقط بخش کوچکی از وارفارینِ اتصال‌نیافته دارای فعالیت بیولوژیک است.

وارفارین در کبد تجمع می‌یابد و در آنجا دو ایزومر آن از طریق مسیرهای جداگانه‌ای متابولیزه می‌شوند. متابولیسم اکسیداتیو ایزومر S که فعال‌تر است، تحت تأثیر CYP2C9 قرار دارد (شکل ۶-۱۴۳). دو واریان نسبتاً شایع آن (یعنی CYP2C9*2 و CYP2C9*3) فعالیت کاهش‌یافته‌ای دارند. بیمارانِ دارای این واریان‌ها نیازمند دوز نگه‌دارندهٔ کمتر وارفارین هستند. تقریباً ۲۵٪ از نژاد سفیدپوست آمریکایی[4] حداقل یک نسخه از آلل CYP2C9*2 یا CYP2C9*3 دارند، در حالی که این آلل‌ها در آمریکایی‌های آفریقایی و آسیایی‌ها کمتر شایع است (جدول ۸-۱۴۳). هتروزیگوت بودن برای CYP2C9*2 یا CYP2C9*3، دوز مورد نیاز وارفارین را نسبت به میزان مورد نیاز در افراد دارای آلل‌های نوع وحشی CYP2C9*1/+1، به میزان ۳۰-۲۰٪ کاهش می‌دهد، در حالی که هتروزیگوت‌بودن برای آلل‌های CYP2C9*2 یا CYP2C9*3 نیاز به وارفارین را ۷۰-۵۰٪ کاهش می‌دهد.

مطابق با کاهش دوز مورد نیاز وارفارین، افرادی که حداقل یک نسخه از آلل CYP2C9 را دارند در معرض افزایش خطر خونریزی هستند. در مقایسه با افرادی که هیچ نسخه‌ای از آلل این ژن را ندارند، خطر نسبی خونریزی ناشی از وارفارین در حاملین CYP2C9*2 یا CYP2C9*3 به ترتیب ۱/۹ و ۱/۸ می‌باشد.

پلی‌مورفیسم‌های VKORC1 نیز پاسخ ضد انعقادی وارفارین را تحت تأثیر قرار دهند. چندین نسخهٔ ژنتیکی از VKORC1 در حلقه ارتباطی قوی عدم تعادل قرار دارند و به عنوان هاپلوتایپ غیر A در نظر گرفته می‌شوند. نسخه‌های VKORC1 شایع‌تر از انواع CYP2C9 هستند. بیشترین شیوع VKORC1 در آسیایی‌ها و پس از آن نژاد سفیدپوست آمریکایی و آمریکایی‌های آفریقایی است (جدول ۸-۱۴۳). پلی‌مورفیسم در VKORC1 احتمالاً متغیربودن ۳۰ درصدی در دوز مورد نیاز وارفارین را توجیه می‌کند. در مقایسه با هموزیگوت‌های غیر VKORC1 A، میزان نیاز به وارفارین در هتروزیگوت‌های هاپلوتایپ A و هموزیگوت‌ها به ترتیب ۲۵٪ و ۵۰٪ کاهش می‌یابد. این یافته‌ها FDA را بر آن واداشت که اطلاعات دارویی در مورد وارفارین تجویز شده را اصلاح نماید و به در نظر گرفتن دوزهای ابتدایی پایین‌تر برای بیمارانی که نسخه‌های ژنتیکی CYP2C9 و VKORC1 را دارند اشاره کند. علاوه بر اطلاعات ژنوتیپی، سایر اطلاعات مربوط به بیمار در الگوریتم دوز وارفارین گنجانده شده است. اگرچه این الگوریتم در پیش‌بینی دوزهای مناسب وارفارین کمک‌کننده است، روشن نیست که آیا تشخیص دوز بهتر آن نتیجهٔ بیماران را در کاهش عوارض خونریزی یا حوادث ترومبوتیک راجعه بهبود می‌بخشد یا نه.

اثر ضدّانعقادی وارفارین علاوه بر عوامل ژنتیکی تحت تأثیر رژیم غذایی، داروها، و حالات مختلف بیماری نیز قرار دارد. نوسانات میزان ویتامین K در رژیم غذایی بر فعالیت وارفارین تأثیر دارند. گروه گسترده‌ای از داروها می‌توانند

۱- یعنی به طور ناقص - مترجم.

2- functional level

۳- racemic (خوشه‌ای): غیرفعال از نظر نوری، متشکل از ایزومرهای راست گردان و چپ گردان به مقدار مساوی ـ مترجم.

۴ـ یادآوری می‌شود که برخلاف تصور، نژاد Caucasians همان نژاد سفیدپوست آمریکایی است و نژاد قفقازی نیست (مترجم).

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۸-۱۴۳ فراوانی‌های ژنوتیپ‌های CYP2C9 و هالوتایپ‌های 7KORC1 در جمعیت‌های مختلف و اثر آنها بر دوز ضروری وارفارین

Genotype/Haplotype	Frequency, %			Dose Reduction Compared with Wild-Type
	Caucasians	African/American (A/A)	Asians (A)	
CYP2C9				
*1/*1	70	90	95	-
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	0	53
*3/*3	0	0	1	76
VKORC1				
Non-A/non-A	37	82	7	-
Non-A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

جذب، پاکسازی، یا متابولیسم وارفارین را تغییر دهند. به دلیل تنوع پاسخ ضدّانعقادی به وارفارین، جهت اطمینان از دست‌یابی به یک پاسخ درمانی پایش وضعیت انعقادی ضروری است.

پایش درمان با وارفارین غالباً با استفاده از زمان پروترومبین مورد پایش قرار می‌گیرد؛ این آزمون نسبت به کاهش سطح پروترومبین، فاکتور VII، و فاکتور X حساس است، و از طریق افزودن ترومبوپلاستین (معرفی که حاوی فاکتور بافتی، فسفولیپید، و کلسیم است) به پلاسمای سیتراته و تعیین زمان لازم برای تشکیل لخته به انجام می‌رسد. ترومبوپلاستین‌ها از نظر حساسیت‌شان نسبت به کاهش سطح فاکتورهای انعقادیِ وابسته به ویتامین K با هم تفاوت دارند. بنابراین، ترومبوپلاستین‌های با حساسیت کمتر تجویز دوزهای بالاتر وارفارین را ایجاب می‌کنند تا زمان پروترومبین مورد نظر به دست آید. این امر مشکل‌آفرین است، زیرا دوزهای بالاتر وارفارین خطر خونریزی را افزایش می‌دهند.

INR به منظور غلبه بر بسیاری از مشکلات مربوط به زمان پروترومبین ابداع شد. جهت محاسبهٔ INR زمان پروترومبین بیمار بر میانگین زمان پروترومبین طبیعی تقسیم، و سپس این نسبت در شاخص بین‌المللی حساسیت (ISI[1]) ضرب می‌شود؛ ISI شاخصی از حساسیت ترومبوپلاستین است که برای تعیین زمان پروترومبین نسبت به کاهش سطح فاکتورهای انعقادیِ وابسته به ویتامین K مورد استفاده قرار می‌گیرد. ISI در ترومبوپلاستین‌های بسیار حساس ۱ است. دامنهٔ ISI در بیشتر ترومبوپلاستین‌های موجود ۱/۴-۱ است.

اگرچه INR به استاندارد کردن درمان ضدّانعقادی کمک کرده است، اما مشکلات مربوطه همچنان وجود دارند. دقت سنجش INR بسته به ترکیبات معرّف ـ انعقادسنج متفاوت است. این امر موجب تفاوت نتایج INR می‌شود. گزارش غیرقابل اعتماد ISI توسط سازندگان ترومبوپلاستین نیز سنجش INR را بغرنج‌تر می‌کند. افزون بر این، هر آزمایشگاه باید میانگین زمان پروترومبین طبیعی را برای هر بستهٔ جدید معرّف ترومبوپلاستین تعیین کند. برای انجام این کار، زمان پروترومبین باید در نمونه‌های پلاسمای تازهٔ دست‌کم ۲۰ داوطلب سالم با استفاده از همان انعقادسنجی که برای نمونه‌های بیمار به کار می‌رود، اندازه‌گیری شود.

برای بیشتر کاربردها، وارفارین با دوزی تجویز می‌شود که INR مورد نظر ۳-۲ را تأمین کند. یک مورد استثنا عبارت است از بیماران دارای دریچه‌های مکانیکی قلب، به ویژه دریچه‌های در موقعیت میترال یا دریچه‌های قدیمی قفس و توپ در موقعیت آئورت که در آنان رساندن INR به ۳/۵-۲/۵

1- international sensitivity index

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

توصیه می‌شود. مطالعات بر روی فیبریلاسیون دهلیزی نشانگر افزایش خطر سکتهٔ مغزیِ قلبی ـ آمبولیک در صورت سقوط INR به زیر ۱/۷ و افزایش خونریزی با INR بیش از ۴/۵ هستند. یافته‌های فوق این نکته را نشان می‌دهند که آنتاگونیست‌های ویتامین K روزنه (محدوده) درمانی باریکی دارند. در تأیید این مفهوم، یک مطالعه در بیمارانی که برای ترومبوآمبولی وریدیِ فاقد محرک درمان درازمدت با وارفارین دریافت می‌کردند نشانگر افزایش نرخ ترومبوآمبولی وریدی راجعه با INR هدف ۱/۹–۱/۵ در مقایسه با INR هدف ۳–۲ بود.

میزان مصرف وارفارین معمولاً با دوز ۱۰mg–۵ آغاز می‌شود. دوزهای پایین‌تر برای بیماران با پلی‌مورفیسم‌های CYP2C9 یا VKORC1 که بر روی فارماکودینامیک یا فارماکوکینتیک وارفارین تأثیر می‌گذارد و بیماران را به وارفارین حساس‌تر می‌سازد، استفاده می‌شود. سپس دوز آن عیاربندی می‌شود تا INR مورد نظر به دست آید. به دلیل شروع دیررس اثر آن، بیمارانِ با ترومبوز مسجل‌شده یا آنانی که در خطر بالای ترومبوز قرار دارند، به طور همزمان با یک ضدّانعقاد تزریقی سریع‌الاثر (مانند هپارین، LMWH، یا فونداپارینوکس) تحت درمان قرار می‌گیرند. طولانی شدن اولیه و آغازین INR نشانگر کاهش سطوح کارکردی فاکتور VII است. بنابراین، درمان همزمان با ضدّانعقاد تزریقی باید تا زمانی که میزان INR برای دست‌کم دو روز پیاپی در حدّ درمانی باشد ادامه یابد. یک دورهٔ دست‌کم ۵ روزه از ضدّانعقاد تزریقی توصیه می‌شود تا اطمینان حاصل شود که سطح پروترومبین و فاکتور Xa با وارفارین به محدودهٔ درمانی کاهش یافته است.

از آنجا که وارفارین روزنه (محدودهٔ) درمانی باریکی دارد، جهت اطمینان از دست‌یابی به یک پاسخ ضدّانعقادی درمانی پایش مکرر وضعیت انعقادی ضروری است. حتّی بیمارانی که نیازمند دوز ثابت وارفارین هستند، باید هر ۴–۳ هفته مورد سنجش INR قرار گیرند. هنگامی که داروهای جدیدی تجویز می‌شوند تعداد پایش‌ها باید افزایش یابد، زیرا بسیاری از داروها موجب تشدید یا کاهش اثرات ضدّانعقادی وارفارین می‌شوند.

اثرات جانبی همانند کلیهٔ ضدّانعقادها، اثر جانبی اصلی وارفارین خونریزی است. یک عارضهٔ نادر نکروز پوست است. وارفارین از جفت عبور می‌کند و می‌تواند موجب ناهنجاری‌های جنینی شود. بنابراین، وارفارین نباید در دوران حاملگی مورد استفاده قرار گیرد.

خونریزی دست‌کم نصف عوارض خونریزی وارفارین هنگامی ایجاد می‌شوند که INR از محدودهٔ درمانی تجاوز کند. عوارض خونریزی می‌توانند خفیف (مانند خونریزی از بینی یا خون‌ادراری) یا شدیدتر (مانند خونریزی پشت صفاقی یا گوارشی) باشند. خونریزی درون جمجمه‌ایِ تهدیدگر زندگی نیز می‌تواند روی دهد.

برای به حداقل رساندن خطر خونریزی، INR باید در محدودهٔ درمانی نگه داشته شود. در بیمارانِ بدون علامت که INR شان بین ۳/۵ و ۱۰ است، وارفارین باید قطع گردد تا آن که INR به محدودهٔ درمانی برگردد. اگر INR بیش از ۱۰ باشد، ویتامین K خوراکی با دوز ۵–۲/۵ میلی‌گرم تجویز می‌شود با این حال شواهدی از کاهش خطر خونریزی با این کار دیده نشده است. دوزهای بالاتر ویتامین K (۱۰mg–۵) برگشت سریع‌تری از INR می‌دهند اما ممکن است بیماران پس از شروع مجدد وارفارین، به صورت موقت به آن مقاوم گردند.

بیمارانِ با خونریزی شدید نیازمند درمان تهاجمی‌تر هستند. در این بیماران باید ۱۰mg–۵ ویتامین K از طریق تزریق آهستهٔ IV تجویز شود. تا زمانی که INR در محدودهٔ طبیعی قرار گیرد. درمان با ویتامین K باید با پلاسمای تازهٔ منجمد به عنوان منبعی از پروتئین‌های انعقادیِ وابسته به ویتامین K تکمیل گردد. کنسانتره‌های کمپلکس پروترومبین ۴ فاکتور که حاوی تمام ۴ پروتئین انعقادی وابسته به ویتامین K است، درمان انتخابی در موارد زیر است: (۱) خونریزی‌های تهدیدکننده حیات، (۲) بازگرداندن سریع INR به محدوده طبیعی در بیمارانی که به جراحی یا مداخله اورژانس نیاز دارند و (۳) بیمارانی که نمی‌توانند بار حجمی[1] FFP را تحمل کنند.

بیمارانِ درمان‌شده با وارفارین که هنگامی که INR شان در محدودهٔ درمانی است دچار خونریزی می‌شوند، نیازمند بررسی از نظر علت خونریزی هستند. بیمارانِ با خونریزی گوارشی یا ادراری تناسلی اغلب یک بیماری زمینه‌ای دارند.

۱– volume load: حجم زیاد مایعات (تزریقی) ـ مترجم.

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

نکروز پوست نکروز پوست، که یک عارضهٔ نادر وارفارین است، معمولاً ۵-۲ روز پس از شروع درمان دیده می‌شود. ضایعات قرمزرنگ با حدود مشخص بر روی ران‌ها، باسن، پستان‌ها، یا انگشتان پا شکل می‌گیرند. نوعاً، مرکز ضایعه به طور فزاینده‌ای نکروتیک می‌شود. بررسی بیوپسی پوست از لبهٔ این ضایعات نشانگر لخته در رگ‌های ریز است.

نکروز پوستیِ ناشی از وارفارین در بیماران مبتلا به کمبودهای مادرزادی یا اکتسابی پروتئین C یا S دیده می‌شود. آغاز درمان با وارفارین در این بیماران موجب افت شدید و ناگهانی سطح پلاسماییِ پروتئین‌های C یا S، و بدین ترتیب حذف این مسیر ضدّانعقادی مهم پیش از آن که وارفارین از طریق کم‌کردن سطح کارکردی فاکتور X و پروترومبین یک اثر ضدّترومبوزی اِعمال کند، می‌شود. حالت انعقادپیش‌بر حاصله روند ترومبوز را به راه می‌اندازد. مشخص نیست که چرا ترومبوز در رگ‌های ریز بافت‌های پرچربی متمرکز است.

درمان شامل قطع وارفارین و، در صورت نیاز، برگرداندن (جبران) وضعیت با استفاده از ویتامین K است. در بیماران مبتلا به ترومبوز باید یک ضدّانعقاد جایگزین، مانند هپارین یا LMWH، تجویز شود. در بیماران مبتلا به کمبود پروتئین C جهت تسریع بهبود ضایعات پوست می‌توان عصاره‌های پروتئین C تجویز کرد؛ در بیماران مبتلا به کمبود پروتئین S و کسانی که عصاره پروتئین C در دسترس نیست، پلاسمای تازهٔ منجمد ممکن است ارزشمند باشد. گاه، در صورتی که از دست رفتن پوست گسترده باشد پیوند پوست ضروری است.

به دلیل توان ایجاد نکروز پوست، بیمارانِ مبتلا به کمبود شناخته‌شدهٔ پروتئین C یا S نیازمند درمان همپوشان با یک ضدّانعقاد تزریقی هنگام شروع درمان با وارفارین هستند. وارفارین در این بیماران باید با دوزهای پایین آغاز شود، و ضدّانعقاد تزریقی باید تا زمانی که INR برای دست‌کم دو تا سه روز پیاپی در محدودهٔ درمانی باشد، ادامه یابد.

حاملگی وارفارین از جفت عبور می‌کند و می‌تواند موجب خونریزی یا ناهنجاری‌های جنینی شود. ناهنجاری‌های جنینی شامل یک آمبریوپاتی مشخصه هستند که از هیپوپلازی بینی و اپی‌فیزهای منقوط[1] تشکیل شده است. اگر وارفارین در سه‌ماههٔ نخست حاملگی تجویز شود، آمبریوپاتی از بالاترین میزان خطر برخوردار است. قرارگیری در معرض وارفارین‌ها در هر زمان در طول حاملگی می‌تواند ناهنجاری‌های دستگاه عصبی مرکزی نیز ایجاد کند. سرانجام، تجویز وارفارین در مادر یک اثر ضدّانعقادی در جنین ایجاد می‌کند که می‌تواند موجب خونریزی شود. این امر هنگام زایمان که ضربه به سر حین گذر از مجرای زایمان می‌تواند موجب خونریزی درون جمجمه‌ای شود، بسیار اهمیت دارد. به دلیل این مشکلات بالقوه (احتمالی)، مصرف وارفارین در دوران حاملگی، به ویژه در سه‌ماههٔ اول و سوم، ممنوع است. در عوض، در حین حاملگی جهت پیش‌گیری از ترومبوز یا درمان آن می‌توان از هپارین، LMWH، یا فوندا‌پارینوکس استفاده کرد.

وارفارین وارد شیر مادر نمی‌شود، و بنابراین می‌تواند در مادران شیرده به صورت ایمن و بی‌خطر تجویز گردد.

مشکلات خاص بیمارانِ واجد یک ضدانعقاد (آنتی‌کواگولان) لوپوسی یا آنانی که نیازمند عمل جراحی فوری یا سرفرصت[2] هستند، چالش‌های خاصی را به میان می‌کشند. اگرچه بررسی‌های مبتنی بر مشاهده نشانگر آن بودند که بیمارانِ مبتلا به ترومبوز در زمینهٔ سندرم آنتی‌بادی ضدّ فسفولیپید نیازمند رژیم‌های شدیدتر وارفارین جهت پیش‌گیری از رویدادهای ترومبوآمبولیک راجعه هستند، اما دو کارآزمایی تصادفی نشان دادند که رساندن INR به ۳-۲ به اندازهٔ درمان شدیدتر مؤثر است و خونریزی کمتری ایجاد می‌کند. در بیمارانِ مبتلا به سندرم آنتی‌بادی ضدّ فسفولیپید اگر آنتی‌کواگولان لوپوسی INR پایه را طولانی کند، پایش درمان با وارفارین می‌تواند پیچیده و دشوار باشد. در این بیماران می‌توان از سطوح فاکتور X به جای INR استفاده کرد.

قبل از انجام اقدامات با خطر پایین خونریزی مانند جرم‌گیری دندان، کشیدن ساده دندان، جراحی کاتاراکت یا بیوپسی پوست نیازی به قطع وارفارین نمی‌باشد در اقدامات با خطر متوسط تا بالای خونریزی وارفارین باید ۵ روز پیش از آن قطع شود تا INR به حد طبیعی برگردد. افرادی را که در خطر بالای ترومبوز راجعه قرار دارند مانند بیماران با دریچه مکانیکی قلب، می‌توان با تزریقات زیرپوستی LMWH یک یا دو بار در روز هنگامی که INR به زیر ۲ سقوط می‌کند، ساماندهی کرد. آخرین دوز LMWH باید بسته به آن که دو یا یک‌بار در روز تجویز می‌شود، ۲۴-۱۲ ساعت پیش از اقدام

1- stippled e. 2- elective

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

جدول ۹-۱۴۳ مقایسه خصوصیات فارماکولوژیک ضد انعقادهای خوراکی جدید

ویژگی	ریواروکسابان	آپیکسابان	ادوکسابان	دابیگاتران
هدف	فاکتور Xa	فاکتور Xa	فاکتور Xa	ترومبین
پیش‌دارو	خیر	خیر	خیر	بله
دسترسی زیستی	۸۰ درصد	۶۰ درصد	۵۰ درصد	۶ درصد
میزان مصرف	۹۰ (bid ۱)	bid	qd	bid(qd)
نیمه‌عمر	۷-۱۱h	۱۲h	۹-۱۱h	۱۲-۱۷h
کلیوی	٪۳۳(٪۶۶)	٪۲۵	٪۳۵	٪۸۰
پایش	خیر	خیر	خیر	خیر
تداخلات	3A4/p-gp	3A4/p-gp	p-gp	p-gp

اختصارات: qd= یکبار در روز؛ bid= دوبار در روز؛ p-gp= گلیکوپروتئین p

مربوطه تجویز گردد. پس از انجام پروسیجر، درمان با وارفارین می‌تواند از سر گرفته شود.

ضدانعقادهای خوراکی جدید آنتی‌کوآگولانت‌های خوراکی جدید به عنوان جایگزین وارفارین امروزه در دسترس هستند. اینها شامل موارد زیر می‌شوند: دابیگاتران، که ترومبین را هدف قرار می‌دهد و ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان که فاکتور Xa را هدف می‌گیرند. تمام این داروها شروع اثر سریع و پایان عملکرد سریع دارند و نیمه عمری دارند که اجازه تجویز یک یا دو بار در روز را برای اینها می‌دهد. این داروهای جدید خوراکی جهت رسیدن به سطح قابل پیش‌بینی ضد انعقادی، در دوزهای ثابت و بدون پایش انعقادی رایج داده می‌شوند. بنابراین، تجویز این داروها نسبت به تجویز وارفارین راحت‌تر است.

مکانیسم عمل ضدانعقادهای خوراکی جدید مولکول‌های کوچکی هستند که به صورت برگشت‌پذیر به محل فعال آنزیم‌های هدف خود متصل می‌شوند. جدول ۹-۱۴۳ خصوصیات متمایز فارماکولوژیک اینها را شرح می‌دهد.

موارد مصرف ضد انعقادهای خوراکی با وارفارین برای پیشگیری از سکته مغزی در بیماران مبتلا به AF دریچه‌ای در ۴ مطالعه بالینی که ۷۱٫۶۸۳ بیمار را در بر گرفت مقایسه شدند. متاآنالیز این داده‌ها نشان داد که در مقایسه با وارفارین، داروهای جدید خطر سکته مغزی یا آمبولی سیستمیک را ۱۹٪ کاهش دادند (P= ۰/۰۰۱)، که عمدتاً با کاهش ۵۱ درصدی در سکته خونریزی‌دهنده (P< ۰/۰۰۱) و کاهش ۱۰ درصدی در مرگ‌ومیر همراه بود. ضدانعقادهای جدید خوراکی خونریزی مغزی را در مقایسه با وارفارین تا ۵۲ درصد کم می‌کنند (P< ۰/۰۰۰۱) اما خونریزی گوارشی را حدود ۲۴ درصد افزایش می‌دهند (P= ۰/۰۴). به‌طور کلی داروهای جدید مزیت به خطر مطلوبی در مقایسه با وارفارین داشتند (benefit-to-risk) و اثربخشی و ایمنی نسبی آنها در شمار زیادی از بیماران AF شامل بالای ۷۵ سال و دارای سابقه قبلی سکته مغزی حفظ شد. براساس این یافته‌ها، دابیگاتران، ریواروکسابان و آپیکسابان مجوز جایگزینی وارفارین را در پیشگیری از سکته مغزی در AF غیردریچه‌ای گرفتند و ادوکسابان تحت بررسی است. AF غیردریچه‌ای به صورت رخداد در بیماران بدون دریچه مکانیکی یا بیماری روماتیسمی شدید دریچه به ویژه MS و یا MR تعریف می‌شود.

دابیگاتران، ریواروکسابان و آپیکسابان با انوکساپارین برای پروفیلاکسی ترومبوز بعد از آرتروپلاستی الکتیو زانو و لگن مقایسه شده‌اند. در حال حاضر، تنها ریواروکسابان و آپیکسابان برای این منظور در ایالات متحده مجوز گرفته‌اند. ریواروکسابان و دابیگاتران همچنین برای درمان DVT یا آمبولی ریه تأیید شده‌اند. آپیکسابان و ادوکسابان نیز برای درمان بیماران با ترومبوآمبولی وریدی تحت بررسی هستند اما هنوز تأیید نشده‌اند. ریواروکسابان در اروپا برای پیشگیری از وقایع مکرر ایسکمیک در بیمارانی که پس از یک سندرم کروزی حاد به ثبات رسیده‌اند مجوز دارد. در این موارد

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

ریواروکسابان معمولاً در ترکیب با درمان دوگانه ضدپلاکتی (آسپیرین و کلوپیدوگرل) تجویز می‌شود.

میزان مصرف برای پیشگیری از سکته مغزی در بیماران با AF غیردریچه‌ای، ریواروکسابان با دوز ۲۰mg یکبار در روز و کاهش آن به ۱۵mg یک بار در روز در بیماران با پاکسازی کراتینین ۴۹-۱۵ سی‌سی در دقیقه داده می‌شود. دابیگاتران با دوز ۱۵۰mg دوبار در روز با کاهش دوز به ۷۵mg دوبار در روز. در پاکسازی کراتینین ۳۰-۱۵ سی‌سی در دقیقه تجویز می‌شود؛ و آپیکسابان با دوز ۵mg دوبار در روز و کاهش آن به ۲/۵mg دوبار در روز در بیماران با کراتینین بیشتر از ۱/۵g/dL، با سن ۸۰ سال یا بیشتر یا بیماران با وزن کمتر از ۶۰کیلوگرم به کار می‌رود.

برای پروفیلاکسی ترومبوز پس از جراحی جایگزینی زانو یا لگن، ریواروکسابان با دوز ۱۰mg روزانه به کار می‌رود در حالی که آپیکسابان با دوز ۲/۵mg روزانه استفاده می‌شود. برای درمان DVT یا PE، ریواروکسابان با دوز ۱۵mg دوبار در روز برای ۳ هفته شروع می‌شود و سپس به ۲۰mg روزانه کاهش می‌یابد. پس از حداقل ۵ روز درمان با هپارین یا LMWH، دابیگاتران با دوز ۱۵۰mg دوبار در روز استفاده می‌شود.

پایش با وجود اینکه این داروها برای هدف بدون پایش معمول طراحی شده‌اند وضعیت‌هایی وجود دارد که شاخص فعالیت ضد انعقادی جدید می‌تواند سودمند باشد. این وضعیت‌ها عبارتند از: ارزیابی چسبندگی (adherence)، تشخیص تجمع یا دوز بالا، شناسایی مکانیسم‌های خونریزی و تشخیص فعالیت قبل از عمل یا مداخله برای ارزیابی کیفی فعالیت ضدانعقادی، زمان پروترومبین می‌تواند برای مهارکننده‌های FXa و aPTT برای دابیگاتران استفاده شود. ریواروکسابان و ادوکسابان زمان پروترومبین را بیشتر از آپیکسابان طولانی می‌کنند. درواقع، از آنجا که آپیکسابان چنین اثر محدودی روی PT دارد، ارزیابی ضد فاکتور Xa برای ارزیابی فعالیت آن لازم است. اثر داروها روی تست‌های انعقادی براساس زمان خونگیری و زمان آخرین دوز دارو و معرف مورد استفاده متفاوت است. ارزیابی کروموژنیک ضد فاکتور Xa و زمان انعقاد ترومبین رقیق شده با کالیبراتور مناسب ارزیابی کمی را فراهم کرده که به ترتیب سطوح پلاسمایی مهارکننده‌های فاکتور Xa و دابیگاتران را اندازه‌گیری نماید.

عوارض مانند تمام ضدانعقادها، خونریزی شایع‌ترین عارضه ضد انعقادهای خوراکی جدید است. داروهای جدید با خونریزی داخل جمجمه‌ای کمتر از وارفارین همراهند. افزایش خطر خونریزی داخل جمجمه‌ای با وارفارین احتمالاً کاهش سطوح عملکردی فاکتور VII را نشان می‌دهد که باعث تولید مؤثر ترومبین در محل خونریزی میکروواسکولار در مغز می‌شود. از آنجا که ضدانعقادهای جدید خوراکی آنزیم‌های انعقادی پایین‌دست (downstream) را هدف می‌گیرند، کمتر در تشکیل پلاک هموستازی در محل آسیب عروقی، ایجاد اختلال می‌کنند.

یک روی منفی ضدانعقادهای جدید خوراکی خطر خونریزی گوارشی است. این موضوع احتمالاً به علت داروهای فعال جذب نشده در روده، خونریزی را از ضایعات تشدید می‌کند. با وجود این دابیگاتران (Dabigatran Etexilate) یک پیش‌دارو است و تنها ۷۰٪ جذب می‌شود. اگرچه باقیمانده از روده گذر می‌کند اما حداقل دوسوم آن توسط استرازهای روده‌ای به دابیگاتران فعال متابولیزه می‌شود.

دیس‌پپسی در حداکثر ۱۰٪ بیماران درمان شده با دابیگاتران رخ می‌دهد. این مشکل با زمان بهتر می‌شود و می‌تواند با تجویز دارو همرا با غذا، حداقل شود. دیس‌پپسی با ریواروکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان به ندرت رخ می‌دهد.

تدابیر قبل از مداخله مانند وارفارین، ضدانعقادهای خوراکی جدید باید قبل از عمل همراه با خطر خونریزی متوسط تا شدید قطع شوند. داروها باید برای ۲-۱ روز یا بیشتر (اگر عملکرد کلیه مختل است) قطع شوند. ارزیابی فعالیت ضد انعقادی باقیمانده قبل از عمل با ریسک خونریزی بالا، الزامی است.

درمان خونریزی هیچ پادزهر اختصاصی برای ضدانعقادهای خوراکی جدید وجود ندارد. در خونریزی مینور، توقف یک یا دو دوز دارو به‌طور معمول کافی است. رویکرد به خونریزی شدید مشابه وارفارین است به جز اینکه تجویز ویتامین K سودی ندارد. بنابراین داروهای ضد پلاکت و ضدانعقاد باید قطع شود، بیمار با مایعات و فرآورده‌های خونی در صورت لزوم احیا شود و در صورت امکان محل خونریزی شناسایی و درمان گردد. تست‌های انعقادی وسعت اختلال انعقادی را مشخص می‌کنند، عملکرد کلیه باید ارزیابی شود

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

تا نیمه عمر دارو قابل محاسبه باشد. زمان آخرین دوز مهم است. تجویز شارکول فعال خوراکی ممکن است به جلوگیری از جذب داروی تجویز شده در ۴-۲ ساعت گذشته کمک کند. اگر خونریزی ادامه دارد یا تهدیدکننده حیات است، پیش‌انعقادها مانند عصاره کمپلکس پروترومبین (چه فعال شده و چه فعال نشده) یا فاکتور VIIa می‌توانند تجویز شوند، با این حال شواهد اثربخشی آنها محدود است. دیالیز دابیگاتران را از گردش خون بیماران با اختلال عملکرد کلیه پاک می‌کند. دیالیز ریواروکسابان، آپیکسابان یا ادوکسابان را برداشت نمی‌کند زیرا برخلاف دابیگاتران، این داروها اتصال به پروتئین قوی دارند.

حاملگی مانند مولکول‌های کوچک، تمام ضدانعقادهای خوراکی جدید می‌توانند از جفت عبور کنند. درنتیجه این داروها در حاملگی منع مصرف دارند و زمانی که در زنان دارای قدرت باروری تجویز می‌شوند استفاده از روش پیشگیری مناسب مهم است.

تحقیقات درحال انجام با وجود اینکه نبود آنتی‌دوت (پادزهر) یک نگرانی را درباره خطر وقایع خونریزی‌دهنده در بیمارانی که ضد انعقاد خوراکی مصرف می‌کنند ایجاد کرده است اما داده‌های جدید نشان می‌دهد که میزان خونریزی در دنیای واقعی مشابه آنچه است که در مطالعات گزارش شده است. با این حال، پادزهرهای اختصاصی در حال ایجاد هستند. اینها عبارتند از: قطعه آنتی‌بادی مونوکلونال موش انسانی شده علیه دابیگاتران و یک واریان نوترکیب از فاکتور Xa که به عنوان یک دام برای مهارکننده‌های خوراکی فاکتور Xa عمل می‌کند. هیچ یک از این داروها در حال حاضر برای استفاده بالینی در دسترس نیستند.

داروهای فیبرینولیتیک

نقش درمان فیبرینولیتیک

داروهای فیبرینولیتیک می‌توانند جهت متلاشی‌کردن لخته مورد استفاده قرار گیرند و به صورت سیستمیک تجویز می‌شوند یا این که می‌توانند از طریق کاتتر مستقیماً درون مادهٔ لخته تلقیح شوند. روش سیستمیک برای درمان MI حاد، سکتهٔ مغزی ایسکمیک حاد، و بیشتر موارد PE حجیم مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف درمان اضمحلال سریع لخته و بدین ترتیب برقراری مجدد جریان رو به جلوی خون است. در گردش خون کرونر، برقراری مجدد جریان خون با محدودکردن آسیب میوکارد از کارافتادگی[1] و مرگ و میر را کاهش می‌دهد، در حالی که در گردش خون مغزی، اضمحلال سریع لخته، میزان مرگ نورونی و انفارکتوس مغزی را که موجب آسیب مغزی برگشت‌ناپذیر می‌شوند کاهش می‌دهد. در بیماران مبتلا به PE حجیم، هدف درمان ترومبولیتیک برقراری مجدد جریان خون شریان ریوی است.

لخته‌های شرایین محیطی و لخته‌های موجود در وریدهای عمقی پروگزیمال ساق پا غالباً با استفاده از داروهای ترومبولیتیک با هدایت کاتتر تحت درمان قرار می‌گیرند. کاتترهای واجد سوراخ‌های جانبی متعدد می‌توانند جهت افزایش میزان تلقیح دارو مورد استفاده قرار گیرند. در برخی از موارد، وسایل درون‌رگی که لخته را تکه‌تکه و حل می‌کنند، جهت تسریع درمان به کار می‌روند. این وسایل می‌توانند به تنهایی یا همراه با داروهای فیبرینولیتیک مورد استفاده قرار گیرند.

مکانیسم عمل

داروهای فیبرینولیتیک که هم‌اکنون مورد پذیرش قرار دارند عبارتند از استرپتوکیناز، کمپلکس حاوی استرپتوکینازِ پلاسمینوژن فعال‌گر آسیله استرپتوکیناز ـ فعال‌گر (آنیزترپلاز)[2]، اوروکیناز، فعال‌گر پلاسمینوژن نوع بافتی نوترکیب (rt-PA[3]) (که آلتپلاز[4] یا آکتیواز[5] نیز نامیده می‌شود)، و دو مشتق نوترکیب rt-PA (به نام‌های تِنِکتپلاز[6] و رِتِپلاز[7]). کلیهٔ این داروها از طریق تبدیل پیش‌آنزیم (پلاسمینوژن) به پلاسمین (آنزیم فعال) عمل می‌کنند (شکل ۷-۱۴۳). سپس پلاسمین ماتریکس[8] فیبرینی لخته‌ها را تجزیه می‌کند و فرآورده‌های تجزیهٔ فیبرین را که محلول هستند به وجود می‌آورد.

روند فیبرینولیز درونزاد[9] در دو سطح تنظیم می‌شود. مهارگرهای فعال‌گر پلاسمینوژن، به ویژه نوع ۱ (PAI-1)، از طریق تنظیم فعالیت t-PA و فعال‌گر پلاسمینوژن نوع اوروکیناز (u-PA)، جلوی فعال‌شدگی بیش از حدّ

۱- morbidity: ابتلا (به بیماری و عوارض آن)

2- anistreplase

3- recombinant tissue-type plasminogen activator

4- alteplase

5- activase

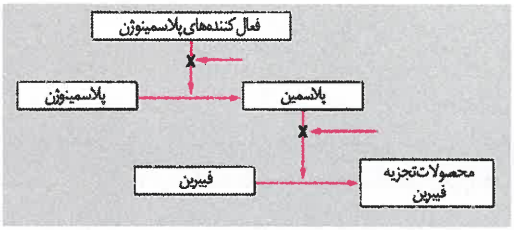
6- tenecteplase

7- reteplase

۸- matrix: قالب

9- endogenous

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۷-۱۴۳. دستگاه فیبرینولیز و نحوهٔ تنظیم آن. فعال‌گرهای پلاسمینوژن، پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کنند. سپس پلاسمین فیبرین را تجزیه و فرآورده‌های محلول تجزیهٔ فیبرین را تولید می‌کند. این دستگاه در دو سطح تنظیم می‌شود. مهارگر فعال‌گر پلاسمینوژن ـ نوع ۱ (PAI-1) فعال‌گرهای پلاسمینوژن را تنظیم می‌کند، در حالی که α_2- آنتی‌پلاسمین به صورت مهارگر اصلی پلاسمین عمل می‌کند.

پلاسمینوژن را می‌گیرند. زمانی‌که پلاسمین تولید شد، توسط مهارگرهای پلاسمین (که مهم‌ترین‌شان α_2- آنتی‌پلاسمین است) تنظیم می‌شود. غلظت پلاسمایی پلاسمینوژن دو برابر از آنِ α_2- آنتی‌پلاسمین است. بنابراین، با دوزهای فارماکولوژیک فعال‌گرهای پلاسمینوژن، غلظت پلاسمینِ تولیدشده می‌تواند از α_2- آنتی‌پلاسمین تجاوز کند. پلاسمینِ تنظیم‌نشده می‌تواند علاوه بر فیبرین، فیبرینوژن و سایر فاکتورهای انعقادی را نیز تجزیه کند. این فرآیند، که حالت لیتیک سیستمیک نام دارد، توان هموستازی خون را کاهش و خطر خونریزی را افزایش می‌دهد.

دستگاه فیبرینولیتیک درونزاد تولید پلاسمین را به سطح فیبرین محدود می‌کند. پلاسمینوژن و t-PA هر دو به فیبرین اتصال می‌یابند تا یک کمپلکس سه‌گانه تشکیل دهند که موجب فعال‌شدگی کارآمد و مؤثر پلاسمینوژن می‌شود. برخلاف پلاسمین آزاد، پلاسمینِ تولیدشده بر سطح فیبرین در برابر غیرفعال‌شدگی توسط α_2- آنتی‌پلاسمین نسبتاً محافظت می‌شود (این ویژگی روند اضمحلال فیبرین را پیش می‌برد). افزون‌براین، پس‌ماندهای لیزین C- ترمینال که با تجزیهٔ فیبرین توسط پلاسمین درمعرض قرار می‌گیرند، به صورت نواحی اتصال برای سایر مولکول‌های پلاسمینوژن و t-PA عمل می‌کنند. این امر پس‌خورد مثبتی ایجاد می‌کند که تولید پلاسمین را افزایش می‌دهد. فعال‌گرهای مختلف پلاسمینوژن، هنگامی که به صورت فارماکولوژیک به کار می‌روند، کمابیش بر این مکانیسم‌ها متمرکز می‌شوند.

فعال‌گرهای پلاسمینوژن که ترجیحاً پلاسمینوژنِ متصل به فیبرین را فعال می‌کنند، مختص فیبرین محسوب می‌شوند. برعکس، فعال‌گرهای غیراختصاصی پلاسمینوژن تمایزی میان پلاسمینوژنِ متصل به فیبرین و پلاسمینوژنِ در گردش قائل نمی‌شوند. فعال‌شدگی پلاسمینوژنِ در گردش موجب تولید پلاسمینِ پوشانده‌نشده[1] می‌شود که می‌تواند حالت لیتیک سیستمیک را به راه بیندازد. آلتپلاز و مشتقات آن فعال‌گرهای پلاسمینوژن مختص فیبرین هستند، در حالی که استرپتوکیناز، آنیزترپلاز، و اوروکیناز داروهای غیراختصاصی هستند.

استرپتوکیناز

استرپتوکیناز، برخلاف سایر فعال‌گرهای پلاسمینوژن، یک آنزیم نیست و مستقیماً پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل نمی‌کند. در عوض، استرپتوکیناز یک کمپلکس عنصرسنجشیِ[2] ۱ به ۱ با پلاسمینوژن تشکیل می‌دهد. تشکیل این کمپلکس تغییر شکلی ساختمانی در پلاسمینوژن ایجاد می‌کند که ناحیهٔ فعال آن را در معرض قرار می‌دهد (شکل ۸-۱۴۳). سپس این پلاسمینوژنِ با شکل تغییریافته سایر مولکول‌های پلاسمینوژنِ متصل به فیبرین را فعال می‌کند.

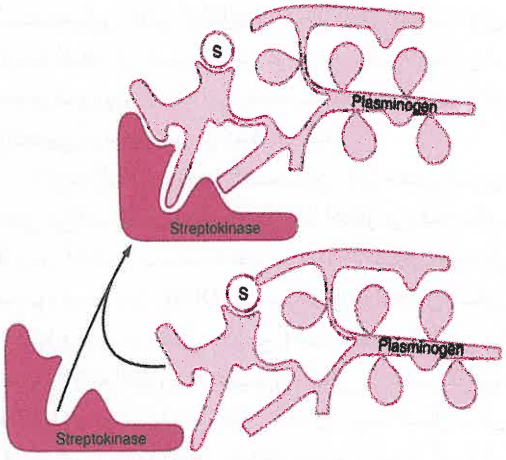
استرپتوکیناز به فیبرین تمایلی ندارد و کمپلکس استرپتوکیناز ـ پلاسمینوژن هم پلاسمینوژن آزاد و هم متصل به فیبرین را فعال می‌کند. فعال‌شدگی پلاسمینوژنِ در گردش مقادیر کافی پلاسمین جهت پوشاندن (دربرگرفتن) α_2- آنتی‌پلاسمین تولید می‌کند. پلاسمینِ پوشانده‌نشده نه تنها فیبرین را در لختهٔ انسداددهنده تجزیه می‌کند، بلکه موجب ایجاد یک حالت لیتیک سیستمیک نیز می‌شود.

استرپتوکیناز هنگامی که به صورت سیستمیک در بیماران مبتلا به MI حاد تجویز می‌شود، مرگ و میر را کاهش می‌دهد. برای این کاربرد، دارو معمولاً به صورت یک تزریق ۱/۵ میلیون واحدی IV در عرض ۶۰-۳۰ دقیقه تجویز می‌شود. بیمارانی که استرپتوکیناز دریافت می‌کنند، همانند بیمارانی که عفونت استرپتوکوکی قبلی داشته‌اند، می‌توانند بر ضدّ دارو آنتی‌بادی تشکیل دهند. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند تأثیر استرپتوکیناز را کاهش دهند.

۱- unopposed: در برگرفته نشده

۲- stoichiometric: مربوط به تعیین نسبت‌های قیاسیِ ترکیباتِ دخیل در یک واکنش شیمیایی - مترجم

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh



شکل ۸-۱۴۳. مکانیسم عمل استرپتوکیناز. استرپتوکیناز به پلاسمینوژن اتصال می‌یابد و با ایجاد تغییرشکلی ساختمانی در آن ناحیهٔ فعال آن را در معرض قرار می‌دهد. سپس مجموعهٔ استرپتوکیناز - پلاسمین (پلاسمینوژن) به صورت فعال‌گر سایر مولکول‌های پلاسمینوژن عمل می‌کند.

واکنش‌های آلرژیک در تقریباً ۵٪ بیمارانِ درمان‌شده با استرپتوکیناز روی می‌دهند و می‌توانند به صورت راش، تب، لرز، و احساس سرما بروز کنند. واکنش‌های آنافیلاکتیک اگرچه می‌توانند رخ دهند، اما نادرند. افت گذرای فشار خون با استرپتوکیناز شایع است و به جدایی برادی‌کینین از کینینوژن با میانجی‌گری پلاسمین نسبت داده شده است. افت فشار خون معمولاً به بالا آوردن پا و تجویز معایعات IV و دوزهای پایین تنگ‌کننده‌های رگ، مانند دوپامین یا نوراپی‌نفرین، پاسخ می‌دهد.

آنیزترپلاز (Anistreplase)

برای تولید این دارو، استرپتوکیناز با مقدارِ از نظر مولی برابرِ Lys- پلاسمینوژن (یک شکلِ مشتق از پلاسمینِ پلاسمینوژن با یک پس‌ماند Lys در N- ترمینال آن) ترکیب می‌شود. ناحیهٔ فعال Lys- پلاسمینوژن که هنگام ترکیب آن با استرپتوکیناز در معرض قرار می‌گیرد، سپس توسط یک گروه آنیزویل[1] پوشیده می‌شود. پس از تزریق IV، گروه آنیزویل به آهستگی بر اثر دِاسیلاسیون برداشته می‌شود و به کمپلکس نیمه‌عمری حدود ۱۰۰ دقیقه می‌بخشد. این امر امکان تجویز دارو ازطریق یک تزریق بولوس واحد را فراهم می‌کند.

اگرچه تجویز آنیزترپلاز از استرپتوکیناز راحت‌تر است، اما مزایای مکانیسمی معدودی نسبت به آن دارد. آنیزترپلاز، همانند استرپتوکیناز، تمایزی میان پلاسمینوژنِ در گردش و متصل به فیبرین قائل نمی‌شود. در نتیجه، این دارو نیز یک حالت لیتیک سیستمیک ایجاد می‌کند. همچنین واکنش‌های آلرژیک و افت فشارخون با آنیزترپلاز به اندازهٔ استرپتوکیناز است.

هنگامی که آنیزترپلاز با آلتپلاز در بیماران مبتلا به MI حاد مقایسه شد، خونرسانی مجدد با آلتپلاز سریع‌تر از آنیزترپلاز برقرار گشت. بهبود خونرسانی مجدد با گرایش به فرجام‌های بالینی بهتر و کاهش مرگ و میر در صورت مصرف آلتپلاز همراه بود. این نتایج و هزینهٔ بالای آنیزترپلاز شور و شوق اولیه برای مصرف آن را کاهش داده‌اند.

اوروکیناز

اوروکیناز یک سرین پروتئاز دوزنجیره‌ای مشتق از سلول‌های کلیوی جنینی کشت داده شده با وزن مولکولی ۳۴,۰۰۰ است. اوروکیناز مستقیماً با شکستن پیوند Arg560-Val561 پلاسمینوژن را به پلاسمین تبدیل می‌کند. اوروکیناز، برخلاف استرپتوکیناز، ایمونوژنیک[2] نیست و واکنش‌های آلرژیک با مصرف آن نادرند. اوروکیناز یک حالت لیتیک سیستمیک ایجاد می‌کند، زیرا تمایزی میان پلاسمینوژنِ در گردش و متصل به فیبرین قائل نمی‌شود.

اوروکیناز، باوجود آن که سالیان متمادی است که مصرف می‌شود، هرگز از نظر ترومبولیز عروق کرونر مورد ارزیابی سیستمیک قرار نگرفته است. در عوض، این دارو اغلب برای لیز لخته‌های موجود در وریدهای عمقی یا شرایین محیطی از طریق کاتتر مورد استفاده قرار گرفته است. به دلیل مشکلات تولید، میزان دسترسی به اوروکیناز محدود است.

آلتپلاز (Alteplase)

آلتپلاز، که شکلی نوترکیب از t-PA تک‌زنجیره‌ای است، دارای وزن مولکولی ۶۸,۰۰۰ است. این دارو به سرعت توسط پلاسمین به شکل دوزنجیره‌ای‌اش تبدیل می‌شود. اگرچه آشکال تک و دوزنجیره‌ای t-PA در حضور فیبرین فعالیت

1- anisoyl

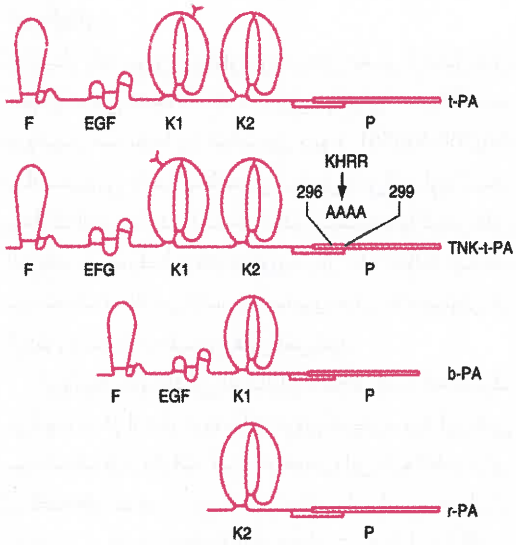
۲- ایمنی‌زا

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

یکسانی دارند، اما در غیاب آن میزان فعالیت t-PA تک‌زنجیره‌ای ده برابر کمتر است.

آلتپلاز از پنج حوزهٔ مشخص و جداگانه تشکیل شده است (شکل ۹-۱۴۳)؛ زنجیرهٔ A انتهای N آلتپلاز دوزنجیره‌ای حاوی چهار تا از این حوزه‌ها است. پس‌ماندهای ۴ تا ۵۰ حوزهٔ انگشتی را تشکیل می‌دهند (منطقه‌ای که شبیه حوزهٔ انگشتی فیبرونکتین است)؛ پس‌ماندهای ۵۰ تا ۸۷ مشابه فاکتور رشد اپی‌درمی هستند، در حالی که پس‌ماندهای ۹۲ تا ۱۷۳ و ۱۸۰ تا ۲۶۱ (که مشابه حوزه‌های کرینگل[1] پلاسمینوژن هستند) به ترتیب کرینگل اول و دوم نامیده می‌شوند. حوزهٔ پنجم آلتپلاز حوزهٔ پروتئاز است، که بر روی زنجیرهٔ B انتهای C آلتپلاز دوزنجیره‌ای قرار دارد.

برهم‌کنش آلتپلاز و فیبرین توسط حوزهٔ انگشتی و، تا حد کمتری، حوزهٔ کرینگل دوم میانجی‌گری می‌شود. تمایل آلتپلاز به فیبرین بسیار بیشتر از تمایل آن به فیبرینوژن



شکل ۹-۱۴۳. ساختار حوزه‌بندی‌شدهٔ آلتپلاز (t-PA)، تنکتپلاز (TNK-t-PA)، دسموتپلاز (b-PA)، و رتپلاز (r-PA). حوزه‌های انگشتی (F)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، کرینگل‌های اول و دوم (به ترتیب، K1 و K2)، و پروتئاز (P) نشان داده شده‌اند. ناحیهٔ گلیکوزیلاسیون (Y) بر روی K1 در تنکتپلاز موقعیت جدیدی پیدا کرده است تا نیمه‌عمر طولانی‌تری به آن ببخشد. افزون بر این، یک استخلاف چهار آلانینی در حوزهٔ پروتئاز تنکتپلاز را نسبت به مهار توسط PAI-1 مقاوم می‌سازد. تفاوت دسموتپلاز با آلتپلاز و تنکتپلاز آن است که فاقد حوزهٔ K2 است. رتپلاز یک واریان شاخه‌دار است که فاقد حوزه‌های F، EGF، و K1 است.

است. بنابراین، تأثیر کاتالیتیکِ فعال‌شدگی پلاسمینوژن توسط آلتپلاز در حضور فیبرین دو تا سه برابر تأثیر آن در حضور فیبرینوژن است. این پدیده به محدودسازی تولید پلاسمین در سطح فیبرین کمک می‌کند.

اگرچه آلتپلاز ترجیحاً پلاسمینوژن را در حضور فیبرین فعال می‌کند، اما آن اندازه که در ابتدا انتظار می‌رفت برای فیبرین انتخابی نیست. اختصاصی‌بودن آن برای فیبرین محدود است، زیرا E(DD) (یعنی فرآوردهٔ محلول اصلیِ تجزیهٔ فیبرینِ با اتصال متقاطع[2]) نیز همانند فیبرین با تمایل بالا به آلتپلاز و پلاسمینوژن اتصال می‌یابد. بنابراین، DD(E) به عنوان محرکی برای روند فعال‌شدگی پلاسمینوژن توسط آلتپلاز به اندازهٔ فیبرین قوی است. در حالی که پلاسمینِ تولیدشده بر سطح فیبرین موجب ترومبولیز می‌شود، پلاسمینِ تولیدشده بر سطح DD(E) موجود در جریان خون فیبرینوژن را تجزیه می‌کند. تجزیه فیبرینوژن موجب تجمع قطعهٔ X، یک فرآوردهٔ انعقادپذیر با وزن مولکولی بالا حاصل از تجزیهٔ فیبرینوژن، می‌شود. ورود قطعهٔ X درون توپی‌های هموستازی[3] که در مناطق آسیب‌دیدگی رگ تشکیل شده‌اند، آنها را مستعد لیز می‌کند. این پدیده ممکن است در خونریزیِ ناشی از آلتپلاز نقش داشته باشد.

یک کارآزمایی که آلتپلاز را با استرپتوکیناز در درمان بیماران مبتلا به MI حاد مقایسه می‌کرد، نشانگر میزان بسیار پایین مرگ و میر با آلتپلاز نسبت به استرپتوکیناز بود، اگرچه تفاوت مطلق [میان آنها] اندک بود. بیشترین فایده در بیمارانِ با سن کمتر از ۷۵ سال و مبتلا به MI قدامی دیده شد که در عرض کمتر از ۶ ساعت از آغاز نشانه‌ها رجوع کرده بودند.

برای درمان MI حاد یا سکتهٔ مغزی ایسکمیک حاد، آلتپلاز به صورت یک تزریق IV در عرض ۹۰-۶۰ دقیقه تجویز می‌شود. دوز کلی آلتپلاز معمولاً ۱۰۰-۹۰ میلی‌گرم است. واکنش‌های آلرژیک و افت فشار خون نادرند، و این دارو ایمونوژنیک نیست.

تنکتپلاز (Tenecteplase)

تنکتپلاز واریانی از t-PA است که از طریق مهندسی ژنتیک

1- kringle

۲- فیبرینِ دارای پیوند عرضی

3- hemostatic plugs

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

ابداع و به‌گونه‌ای طراحی شده است که نیمه‌عمری طولانی‌تر از t-PA داشته و نسبت به غیرفعال‌شدگی توسط PAI-1 مقاوم باشد. به منظور افزایش نیمه‌عمر دارو، یک منطقهٔ گلیکوزیلاسیون جدید به حوزهٔ کرینگل اول آن افزوده شد (شکل ۹-۱۴۳). به دلیل آن که افزودن این زنجیرهٔ جانبی کربوهیدراتی اضافی تمایل به فیبرین را کاهش داد، منطقهٔ گلیکوزیلاسیون موجود که بر روی حوزهٔ کرینگل اول قرار داشت برداشته شد. برای مقاوم‌سازی مولکول نسبت به مهار توسط PAI-1، یک استخلاف[1] چهار آلانینی در پس‌ماندهای ۲۹۹-۲۹۶ در حوزهٔ پروتئاز (منطقهٔ مسئول برهم‌کنش t-PA و PAI-1) گنجانده شد.

تنکتپلاز بیش از t-PA برای فیبرین جنبهٔ اختصاصی دارد. اگرچه هر دو دارو به یک اندازه برای اتصال به فیبرین تمایل دارند، ولی تمایل تنکتپلاز به DD(E) در مقایسه با t-PA بسیار پایین‌تر است. بنابراین، DD(E) با تنکتپلاز به اندازهٔ t-PA موجب فعال‌شدگی سیستمیک پلاسمینوژن نمی‌شود. در نتیجه، تنکتپلاز نسبت به t-PA تجزیه فیبرینوژن کمتری ایجاد می‌کند.

برای ترومبولیز رگ‌های کرونر، تنکتپلاز به صورت یک دوز بولوس IV واحد تجویز می‌شود. در یک کارآزمایی وسیع فاز III که بیش از ۱۶,۰۰۰ بیمار را در بر می‌گرفت، میزان مرگ و میر ۳۰ روزه با تنکتپلازِ تک‌بولوسی مشابه دوز تسریع‌شدهٔ t-PA بود. اگرچه نرخ خونریزی درون جمجمه‌ای نیز با هر دو روش درمان یکسان بود، اما بیمارانِ درمان‌شده با تنکتپلاز نسبت به بیمارانِ درمان‌شده با t-PA خونریزی‌های غیرمغزی کمتر و نیاز کمتری به تزریق خون داشتند. پروفیل ایمنی بهتر تنکتپلاز احتمالاً نشانگر ویژگی (اختصاصی‌بودن) بیشتر آن برای فیبرین است.

رتپلاز (Retplase)

رتپلاز یک مشتق نوترکیب t-PA و واریانی تک‌زنجیره‌ای است که فاقد حوزه‌های انگشتی، فاکتور رشد اپیدرمی، و کرینگل اول است (شکل ۹-۱۴۳). این مشتق شاخه‌دار دارای وزن مولکولی ۳۹,۰۰۰ است. رتپلاز نسبت به t-PA ضعیف‌تر به فیبرین اتصال می‌یابد زیرا فاقد حوزهٔ انگشتی است، و از آنجا که در اشریشیا کولی تولید می‌شود گلیکوزیله نیست. این امر موجب می‌شود نیمه‌عمر پلاسمایی آن بیشتر از t-PA باشد. بنابراین، رتپلاز به صورت دوز بولوس IV، با فاصلهٔ زمانی ۳۰ دقیقه از هم، تجویز می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که رتپلاز دست‌کم به اندازهٔ استرپتوکیناز برای درمان MI حاد مؤثر است، اما مزیتی بر t-PA ندارد.

داروهای فیبرینولیتیک جدید

داروهای جدید مختلفی در دست بررسی هستند. این داروها شامل دسموتپلاز[2] (شکل ۹-۱۴۳) (شکلی نوترکیب از فعال‌گر پلاسمینوژنِ با طول کامل حاصل از بزاق خفاش خونخوار) و آلفی‌مپراز[3] (شکلی شاخه‌دار از فیبرولاز[4]) هستند (فیبرولاز آنزیمی است که از سمّ مار سرزرد جنوبی[5] به دست می‌آید). مطالعات بالینی با این داروها ناامیدکننده بوده است. دسموتپلاز، که بیش از t-PA برای فیبرین جنبهٔ اختصاصی دارد، برای درمان سکتهٔ مغزی ایسکمیک حاد تحت بررسی قرار گرفته است. بیمارانی که ۹-۳ ساعت پس از شروع نشانه‌ها مراجعه کردند، به طور اتفاقی در یکی از دو گروه دسموتپلاز یا دارونما قرار گرفتند. میزان پاسخ کلی پایین بود و دسموتپلاز تفاوتی با دارونما نداشت. میزان مرگ و میر در گروه دسموتپلاز بالاتر بود.

آلفی‌مپراز یک متالوپروتئیناز است که فیبرین و فیبرینوژن را به شیوه‌ای مستقل از پلاسمین تجزیه می‌کند. در جریان خون، آلفی‌مپراز توسط α_2- ماکروگلوبولین مهار می‌شود. در نتیجه، این دارو بایستی از طریق یک کاتتر به طور مستقیم به داخل ترومبوز تزریق گردد. مطالعات آلفی‌مپراز برای درمان انسداد شریان محیطی یا توزیع مجدد جریان خون در کاتترهای ورید مرکزی مسدود، به دلیل فقدان کفایت این مطالعات متوقف شد. نتایج ناامیدکننده با دسموتپلاز و آلفی‌مپراز معرفی داروهای فیبرینولیتیک جدید را به چالش می‌کشد.

نتایج و جهت‌گیری‌های آتی

ترومبوز برهم‌کنش پیچیده‌ای میان دیوارهٔ رگ، پلاکت‌ها، دستگاه انعقادی، و مسیرهای فیبرینولیتیک را دخیل می‌کند. فعال‌شدگی دستگاه انعقادی هم‌چنین مسیرهای التهابی را به راه می‌اندازد که ممکن است ترومبوز را تسریع کنند. درک بهتر بیوشیمی انعقاد خون و پیشرفت‌های حاصله در طراحیِ مبتنی بر ساختارِ داروها چشم‌اندازهای نوینی را مشخص

۱- substitution: جایگزینی

2- desmoteplase

3- alfimeprase

4- fibrolase

۵- southern copperhead snake: نوعی مار با سر به رنگ زرد مسی

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

کرده و به پیدایش داروهای ضدّترومبوزی جدیدی انجامیده‌اند. کارآزمایی‌های به خوبی طراحی‌شدهٔ بالینی اطلاعات مُفَصلی دربارهٔ این که کدام داروها و آن داروها در چه زمانی مورد استفاده قرار گیرند، فراهم کرده‌اند. اما، با وجود این پیشرفت‌ها، اختلالات ترومبوآمبولیک همچنان از علل اصلی از کارافتادگی و مرگ‌ومیر هستند. بنابراین، پژوهش دربارهٔ اهداف بهتر و داروهای ضدّپلاکت، ضدّانعقاد، و فیبرینولیتیک قوی‌تر همچنان ادامه دارد.

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

نمایه

آپلازی خالص گویچه قرمز، ۱۶۳
آپوپتوز، ۱۲
آپوفریتین، ۷۷
آرتریت روماتوئید، ۸۶
۵- آزاسیتیدین، ۹۹
آزمون اکسیداسیون دی هیدروورودامین، ۷۳
آزمون پادتن‌های ضدفسفولیپید، ۴۰
آزمون رنگ نیتروبلوتترازولیوم، ۷۳
آزمون سم افعی راسل رقیق، ۴۰
آزمون‌های بررسی میزان ذخیرهٔ آهن، ۲۰
آزوروفیل، ۵۴
آسپرژیلوس، ۷۳، ۱۶۲
آسپرین، ۳۴
آسپلنیسم، ۵۳
آسپیرین، ۱۶۳
آکانتوسیت، ۱۹
آکانتوسیت‌ها، ۱۸
آگاماگلبولینمی وابسته به X، ۶۲
آلوآنتی‌بادی، ۲۷۱
آمیلوئید، ۲۶۱
الگوریتم ویژهٔ تشخیص، ۲۶۳
آمیلوئیدوز ثانویه، ۲۶۱
آمیلوئیدوز، ۲۶۱
آمیلوئیدوز AL، ۲۶۴
آمیلوئیدوز AA، ۲۶۸
آمیلوئیدوز AF، ۲۶۹
آمیلوئیدوز ATTR، ۲۷۰
آمیلوئیدوز $A\beta_2M$، ۲۷۰
آمیلوئیدوز سیستمیک اولیه، ۲۶۱
آسیب‌شناسی، ۲۶۸
تظاهرات بالینی، ۲۶۸
سبب‌شناسی، ۲۶۸
میزان بروز، ۲۶۸
تظاهرات بالینی، ۲۶۹
آسیب‌شناسی، ۲۶۴
تشخیص، ۲۶۵
تظاهرات بالینی، ۲۶۴
سبب‌شناسی، ۲۶۴
علائم بالینی، ۲۶۵
میزان بروز، ۲۶۴
ویژگی‌های آزمایشگاهی، ۲۶۶
آمیودارون، ۲۶۸
آنتی‌ترومبین، ۳۰
آنتی‌ترومبین III، ۳۰
آنومالی پلگر ـ هوت، ۵۶
آنومالی pelger-Hüet، ۵۶
آنیزوسیتوز، ۱۶، ۵۲
بررسی ذخائر، ۸۱
تعادل آهن تغذیه‌ای، ۷۸
چرخهٔ آهن در انسان، ۷۶
متابولیسم، ۷۶
مراحل کمبود، ۷۹
آهن سرم، ۱۵، ۲۰
آهن، ۷۶
ائوزینوفیل، ۷۰
اتوآنتی‌بادی، ۲۷۲
اثر بور، ۱۴، ۹۰
اثر فرامیدانی، ۵۲
اجسام دُل، ۱۶۸
اجسام دُهل، ۵۷
اجسام هاول ـ ژولی، ۱۷، ۴۷، ۵۲
اجسام هاول – ژولی، ۱۷
اجسام هاینز، ۴۷، ۵۲، ۹۹
اپیدمیولوژی، ۹۳
تعیین ویژگی‌ها، ۹۴
توارث، ۹۳
اختلالات هموگلوبین، ۹۲
اختلال چسبندگی لکوسیتی، ۶۳
اختلال مادرزادی گلیکوزیلاسیون، ۶۴
اروکیناز، ۳۰
اریتروپوئتین، ۱۳
اریتروپویتین، ۱۲، ۷۶، ۸۵، ۸۸
اریتروسینوز، ۲۵
اسپلنوزیس، ۵۲
اسپلنومگالی، ۴۶
بیماری‌های مرتبط، ۵۱
تشخیص افتراقی، ۴۹
طحال‌برداری، ۵۱
استافیلوکوک طلایی، ۷۲
استرپتوکوک پنومونیه، ۵۲
اسید فولیک، ۲۴
اکسید نیتریک، ۳۰
اکینوسیت، ۱۸
۱ القاء شده با سرما، ۷۰
امگا -۳، ۳۵
آنکسین-۲، ۳۰
اورمی، ۱۸
اینترلوکین یک، ۵۷
اینتگرین، ۵۸
بابزیوز، ۵۳
بحران جداسازی طحال، ۹۵
بدخیمی‌های لنفوئیدی، ۲۱۷
بزرگی گره‌های لنفاوی
ارزیابی بالینی، ۴۲
بررسی‌های آزمایشگاهی، ۴۴
بلئومایسین، ۲۴۲
بیماری زنجیرهٔ سنگین آلفا، ۲۶۰
بیماری زنجیرهٔ سنگین گاما، ۲۶۰
بیماری زنجیرهٔ سنگین مو، ۲۶۱
بیماری Castleman، ۲۴۳
بیماری Seligmann، ۲۶۰

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

بیماری فرانکلین، ۲۶۰
بیماری گرانولوماتوز مزمن، ۶۷
بیماری واکنش پیوند علیه میزبان، ۱۵۶
بیماری همولیتیک، ۲۴
بیماری هوجکین، ۲۴۱
بیماری هوجکین کلاسیک، ۲۴۱
بیماری هوجکین ندولر با برتری لنفوسیت، ۲۴۳
پارووویروس B19، ۱۶۴
پردنیزون، ۲۶۷
پرکاری طحال، ۵۱
پروتئاز سرینی، ۲۹
پروتئین بلوری شارکوت ـ لیدن، ۷۱
پروتئین C، ۳۰، ۳۵
پروتئین S، ۳۰، ۳۵
پروتئین Z، ۳۵
پروتئین کیناز C، ۳۵
پروترومبین G۲۰۲۱۰A، ۳۶
پروترومبین، ۳۷
پروتوپورفیرین، ۸۲
پروستاسیکلین، ۳۰، ۳۵
پرومیلوسیت، ۵۴
پره‌آلبومین، ۲۶۹
پلاسمودیوم ویواکس، ۹۳
پلی‌سیتمی، ۲۵
تشخیص، ۱۷۴
عوارض، ۱۷۵
پلی‌سیتمی حقیقی، ۲۶، ۱۷۲
پلی‌کروموازی، ۱۶
پنتوستاتین، ۲۳۷
پوئی‌کیلوسیتوز، ۱۶، ۵۲، ۱۰۱
پورپورای پیری، ۳۳
پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی، ۶۸
پولپ سفید، ۴۶
پولپ قرمز، ۴۶
تالاسمی، ۱۸، ۹۲
تالیدامید، ۲۶۷
تب Pel-Epstein، ۲۴۱
تترالوژی فالوت، ۲۶
ترانسفرین، ۲۱، ۷۶
ترومبوز، ۳۷
ترومبوکسان A3، ۳۵
ترومبومودیولین، ۳۰
تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول، ۶۰
تصحیح تعداد رتیکولوسیت‌ها، ۲۰
تظاهرات بالینی سندرم‌های بتا ـ تالاسمی، ۱۰۲
توپی پلاکتی، ۲۸
توکسوپلاسما گوندی، بروسلا، ۴۵
خون دماغ، ۳۳
خونسازی، ۱۲
داکاربازین، ۲۴۲
داکسوروبیسین، ۲۴۲
دِسفروکسامین، ۱۰۶
دفروکسامین، ۱۶۳
دفنسین، ۵۴، ۵۹
دق فضای هلالی ترابه، ۴۹
دگزامتازون، ۲۶۷
دیاپدز، ۵۹
دی‌فنیل هیدانتوئین، ۴۳
رتیکولوسیت‌ها، ۱۷، ۱۹
روش کاستل، ۴۹
روش نیکسون، ۴۹
زمان ترومبوپلاستین بافتی، ۴۰
زمان ترومبین، ۴۰
زمان رپتیلاز، ۴۰
زیدوودین، ۶۰
ژلسولین، ۲۶۹
سرولوپلاسمین، ۷۹
سفتازدیم، ۱۶۲
سلکتین، ۵۸
سلول‌های انتقالی، ۱۹
سلول‌های خاردار، ۱۸
سلول‌های F، ۹۱
سلول‌های مهمیزی، ۱۹
سلول‌های هدف، ۱۸
سندرم ائوزینوفیلی ـ درد عضلانی، ۷۱
سندرم افزایش ایمونوگلبولین، ۷۲
سندرم ایزن منگر، ۲۶
سندرم بود ـ کیاری، ۲۶
سندرم چدیاک ـ هیگاشی، ۶۴
سندرم حاد قفسه سینه، ۹۶
سندرم خودالتهابی، ۷۰
سندرم دست ـ پا، ۹۵
سندرم Sweet، ۱۶۸
سندرم Lhermitte، ۲۴۳
سندرم POEMS، ۲۵۹
سندرم Gaisbock، ۲۶
سندرم سزاری، ۲۳۸
سندرم شواخمن ـ دیاموند، ۶۲
سندرم نوتروپنی مادرزادی، ۵۶
سندرم ویسکوت ـ آلدریچ، ۶۲
انواع، ۱۰۴
انواع ساختمانی، ۱۰۵
پیشگیری، ۱۰۵
تشخیص و درمان، ۱۰۳
سندرم‌های تالاسمی، ۱۰۲، ۱۰۳
بحران جداسازی طحال، ۹۵
بحران‌های دردناک، ۹۵
پاتوفیزیولوژی حملات، ۹۵
تشخیص، ۹۷
تظاهرات بالینی، ۹۵، ۹۷
سندرم دست ـ پا، ۹۵
سندرم‌های سلول داسی‌شکل، ۹۴
سندرم هموفاگوسیتیک، ۲۴۰
سندرم هیپرائوزینوفیلیک با علت ناشناخته، ۷۱
سندرم Job، ۷۲، ۷۳
سولفات فرو، ۸۴
سیپروفلوکساسین، ۷۳
سیدروبلاست، ۲۲
سیدروبلاست‌های حلقوی، ۸۲
سیفلیس، ۴۳
سیکلوسپورین، ۱۶۱
سیکلوفسفامید، ۱۶۲، ۲۳۰
شاخص تولید رتیکولوسیت، ۱۹
شاخص تولید رتیکولوسیت‌ها، ۲۰

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

Middleton، ۴۸
صفت β - تالاسمی، ۱۰۳
طحال، ۴۶
ظرفیت تام اتصال به آهن، ۱۵
عامل محرک کلونی گرانولوسیت، ۵۹
عامل نکروز تومور a، ۵۷
عوامل محرک کلونی، ۵۷
فاکتور V لیدن، ۳۱
فاکتور بافتی به فاکتور VIIa، ۲۹
فاکتور بافتی، ۲۸
فاکتور X، ۲۹
فاکتور XI، ۲۹
فاکتور XIIa، ۲۹
فاکتور IX، ۳۴
فاکتور VIII، ۳۴
فاکتور فون ویلبراند، ۲۸
فاکتورهای V، ۳۴
فاکتورهای VII، ۳۴
فاکتورهای X، ۳۴
فاکتور V لیدن، ۳۶
فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، ۶۸
فریتین سرم، ۱۵
فریتین، ۲۱، ۷۷، ۸۱
فعال کنندهٔ پلاسمینوژن بافتی ۱، ۳۰
فلودارابین، ۲۳۰
فلوسیتوزین، ۶۰
فنی‌توئین، ۲۴۳
فولات، ۲۳
فومارات فرو، ۸۴
فیبرین، ۳۰
فیبرینوژن، ۳۷
کاتپسین G، ۵۴
کاربامازپین، ۲۴۳
کاندیدا، ۱۶۲
کتورولاک، ۹۸
کلادریبین، ۲۳۷
کلرامبوسیل، ۲۳۰، ۲۳۷
کلرامفنیکل، ۶۰
کلرهگزیدین، ۷۳
بررسی آزمایشگاهی، ۱۵
کم‌خونی‌های ناشی از کاهش تولید گویچه‌های قرمز، ۸۵
اپیدمیولوژی، ۱۵۳
بررسی‌های آزمایشگاهی، ۱۵۹
پاتوفیزیولوژی، ۱۵۷
پیش‌آگهی، ۱۶۰
تشخیص، ۱۶۰
تعریف، ۱۵۲
سبب‌شناسی، ۱۵۳
معاینه بالینی، ۱۵۹
کم‌خونی آپلاستیک، ۱۵۲
کم‌خونی در بیماری کبدی، ۸۸
کم‌خونی در وضعیت‌های با متابولیسم پایین، ۸۷
کم‌خونی، ۱۳، ۱۴
کم‌خونی فقر آهن
بررسی‌های آزمایشگاهی، ۸۱
تشخیص افتراقی، ۸۲
تظاهرات بالینی، ۸۰
علل، ۸۰
مراحل کمبود آهن، ۷۹
کم‌خونی مرتبط با التهاب، ۸۶
کم‌خونی همراه با بیماری کلیوی، ۸۷
کموکین، ۵۹
کورپولمونل، ۲۶
کویلونیشیا، ۸۱
کیلوزیس، ۸۱
گرانولاسیون سمی، ۵۷
گرانولوم خط میانی کشنده، ۲۴۰
گره ویرشو، ۴۳
گسترهٔ خون محیطی، ۱۶
گلوکونات فرو، ۸۴
گلیکوپروتئین IIb/IIIa، ۲۸
لاکتوفرین، ۵۹
لختهٔ فیبرین، ۲۸
لِنالیدومید، ۲۶۷
لنفوگرانولوم وِنروم، ۴۳
لنفوم آنژیوسنتریک، ۲۴۰
لنفوماتوئید پاپولوزیس، ۲۴۳
لنفوم بورکیت، ۲۳۵
لنفوم پوستی سلول T، ۲۳۸
لنفوم سلول T آنژیوایمونوبلاستیک، ۲۴۰
لنفوم سلول T پوستی مشابه پانیکولیت، ۲۴۰
لنفوم سلول جبّه‌ای، ۲۳۲
لنفوم سلول B خارج گرهی حاشیه‌ای نوع MALT، ۲۳۱
لنفوم سلول T/NK خارج گرهی نوع بینی، ۲۴۰
لنفوم سلول T روده‌ای نوع انتروپاتی، ۲۴۰
لنفوم سلول T کبدی - طحالی، ۲۴۰
لنفوم سلول T محیطی، ۲۳۹
لنفوم فولیکولار، ۲۳۲
لنفوم لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول T، ۲۳۷
لنفوم لنفوپلاسماسیتیک، ۲۳۷
لنفوم لنفوسیتیک کوچک، ۲۲۷
لنفوم مدیترانه‌ای، ۲۶۰
لنفوم منتشر سلول B بزرگ، ۲۳۴
لنفوم مونوسیتوئید B، ۲۳۷
لنفوم ناحیه حاشیهٔ طحالی، ۲۳۷
لنفوم ناحیهٔ حاشیهٔ گره لنفاوی، ۲۳۷
لنفوم‌های غیرهوجکین، ۲۲۸
لوپوس دیسکوئید، ۶۸
لوسمی بورکیت، ۲۳۵
لوسمی سلول T بزرگسالان، ۲۳۸
لوسمی لنفوئیدی مزمن سلول B، ۲۲۷
لوسمی لنفوبلاستیک پیش‌ساز سلول B، ۲۲۶
لوسمی لنفوبلاستیک حاد
اپیدمیولوژی، ۲۱۷
اتیولوژی، ۲۱۷
ایمونولوژی، ۲۲۰
بدخیمی‌های لنفوئیدی، ۲۱۶
پیش‌آگهی، ۲۲۶
درمان، ۲۲۶
ویژگی‌های بالینی، ۲۲۶

گروه تبادل جزوات پزشکی @Tabadol_Jozveh

لوسمی لنفوبلاستیک مزمن
اپیدمیولوژی، ۲۱۷
اتیولوژی، ۲۱۷
ایمونولوژی، ۲۲۰
بدخیمی‌های لنفوئیدی، ۲۱۶
پیش‌آگهی، ۲۲۶
درمان، ۲۲۶
ویژگی‌های بالینی، ۲۲۶
لوسمی میلوئید حاد
توارث، ۱۸۴
لوفلر، ۷۱
لوکواریتروبلاستوز، ۱۷۱
لووفلوکساسین، ۷۳
لیستریا مونوسیتوژن، ۶۹
ماکروسیتوز، ۱۵، ۱۷
ماکروگلبولینمی والدنشتروم، ۲۵۷
ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، ۲۶۴
مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، ۶۹
مایکوزیس فونگوئید، ۲۳۸
متاپلازی میلوئید، ۱۷۱
متامیلوسیت، ۵۶
متهموگلوبینمی اکتسابی، ۱۰۱
متهموگلوبینمی‌ها، ۱۰۰
مسیر کلاسیک خارجی، ۲۸
مسیر کلاسیک داخلی، ۲۸
مطالعات مخلوط سازی، ۳۹
ملفالان، ۲۶۷
منوراژی، ۳۳
مورفین، ۹۸
مهارکنندهٔ فعال‌ساز پلاسمینوژن، ۳۰
مهارکنندهٔ مسیر فاکتور بافتی، ۳۱
میکروسیتوز، ۱۵
اپیدمیولوژی، ۱۶۶
پیش‌آگهی، ۱۶۹
تعریف، ۱۶۵
مغز استخوان، ۱۶۹
میلودیسپلازی، ۲۴، ۱۶۵
میلوفتیزی، ۱۷۱
میلوفیبروز، ۱۸، ۱۷۱
میلوفیبروز ناشناختهٔ مزمن
تشخیص، ۱۷۸
عوارض، ۱۷۹
میلوکاتسکی، ۵۶
اتیولوژی، ۲۴۷
بروز، ۲۴۸
پاتوژنز، ۲۴۸
تشخیص، ۲۵۱
تظاهرات بالینی، ۲۴۸
تعریف، ۲۴۷
شیوع، ۲۴۸
مرحله‌بندی، ۲۵۱
میلوم مولتیپل، ۲۴۷
نقص G6PD، ۱۵
نوتروپنی، ۵۴، ۶۰
نوتروپنی‌های ارثی، ۶۲
نوتروفیل باند، ۵۶
نوتروفیل‌ها، ۵۴
تکامل، ۵۴
ناهنجاری‌های عملکردی، ۶۳
نوتروفیلی، ۵۴، ۶۲
علل، ۶۳
نیکوتین آمید ـ آدنین دی نوکلئوتید
فسفات، ۵۴
واکنش لوکموئید، ۶۳
ویتامین K، ۳۰، ۳۵
ویتامین E، ۳۵
ویتامین B_{12}، ۲۳، ۵۴، ۵۶
ویدارابین، ۶۰
وین‌بلاستین، ۲۴۲
هپاران، ۳۰
هپارین، ۳۹
هپسیدین، ۲۳
هرپس تناسلی، ۴۳
هگزاگونال، ۴۰
هموستاز، ۲۸
هموسیدرین، ۲۱، ۸۱
هموفیلوس آنفلوانزا، ۵۲
هموگلوبین
اختلالات اکتسابی، ۱۰۶
بحران آپلاستیک، ۱۰۷
بیولوژی تکاملی، ۹۱
ژنتیک و بیوسنتز، ۹۲
ساختمان، ۸۹
طبقه‌بندی اختلالات، ۹۲
عملکرد، ۹۰
ویژگی‌ها، ۸۹
هیپوپلاستیک، ۱۰۷
هموگلوبین بارتز، ۱۰۳
هموگلوبین جنوا، ۹۹
هموگلوبین جنینی، ۱۰۵
هموگلوبین E، ۱۰۵
هموگلوبین فیلی، ۹۹
هموگلوبین کانزاس، ۱۰۰
هموگلوبین کُلن، ۹۹
هموگلوبین لپور، ۱۰۵
هموگلوبینوپاتی، ۲۵
هموگلوبین‌های با میل ترکیبی بالا، ۱۰۰
هموگلوبین‌های با میل ترکیبی پایین، ۱۰۰
هموگلوبین‌های ناپایدار، ۹۹
هموگلوبین M ایواتا، ۱۰۰
هیپرپلازی اریتروئید، ۲۱
هیپرپلازی میلوئید، ۲۲
هیپرپلازی واکنشی لنفوئید، ۲۴۳
هیپواسپلنیسم، ۵۳
هیپوکرومی، ۱۶
هیپوکسمی، ۱۳
هیدروکسی اوره، ۹۹
هیستیوسیتوز سینوسی همراه با لنفادنوپاتی حجیم، ۲۴۳
β- تالاسمی بینابینی، ۱۰۳
β- تالاسمی ماژور، ۱۰۳
β- تالاسمی مینور، ۱۰۳

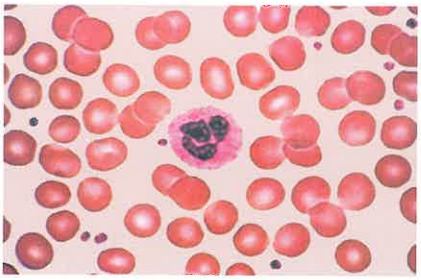
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

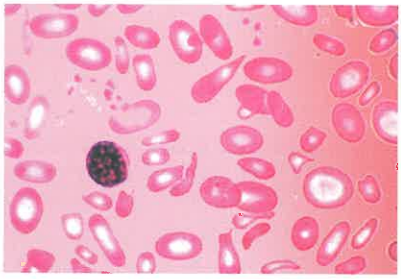
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

اطلس رنگی

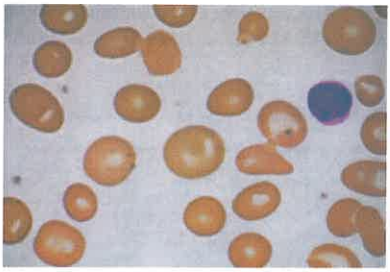
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



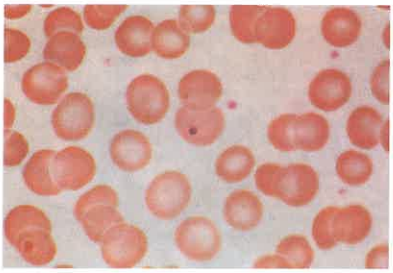
تصویر رنگی ۳-۷۷



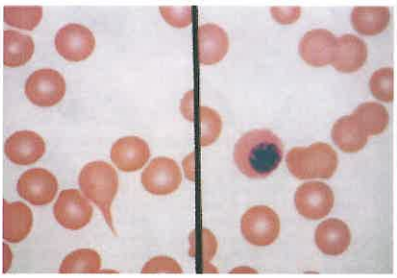
تصویر رنگی ۴-۷۷



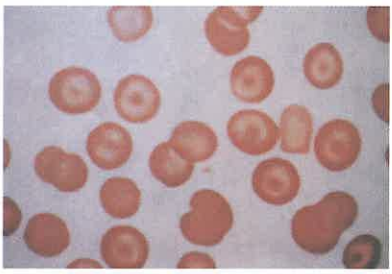
تصویر رنگی ۵-۷۷



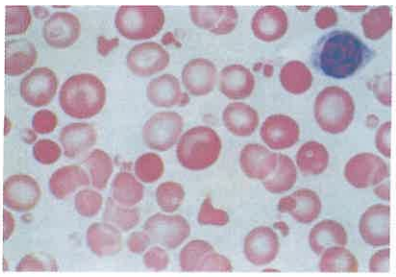
تصویر رنگی ۶-۷۷



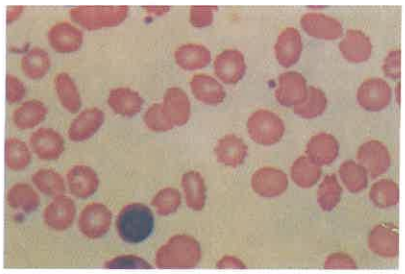
تصویر رنگی ۷-۷۷



تصویر رنگی ۸-۷۷

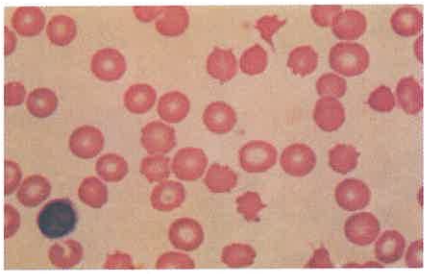


تصویر رنگی ۹-۷۷

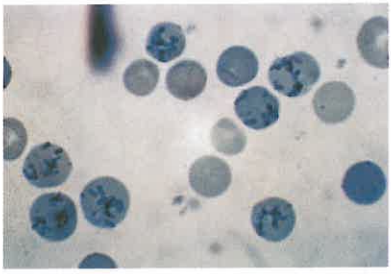


تصویر رنگی ۱۰-۷۷

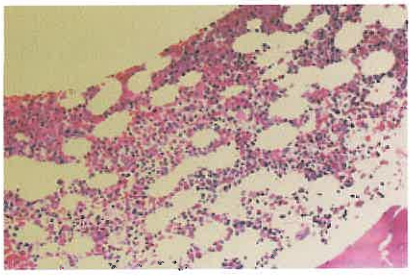
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



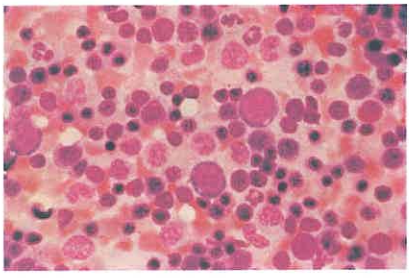
تصویر رنگی ۱۱-۷۷



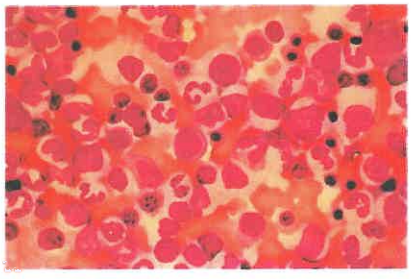
تصویر رنگی ۱۲-۷۷



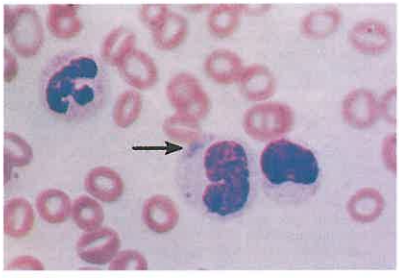
تصویر رنگی ۱۴-۷۷



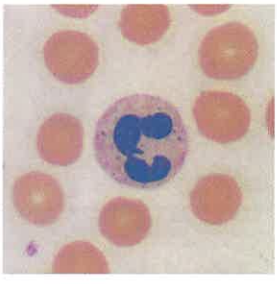
تصویر رنگی ۱۵-۷۷



تصویر رنگی ۱۶-۷۷



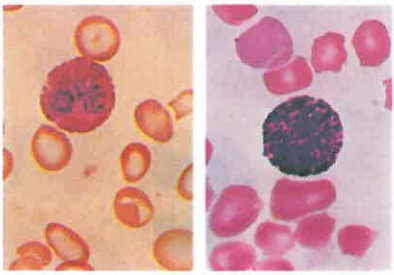
تصویر رنگی ۳-۸۰



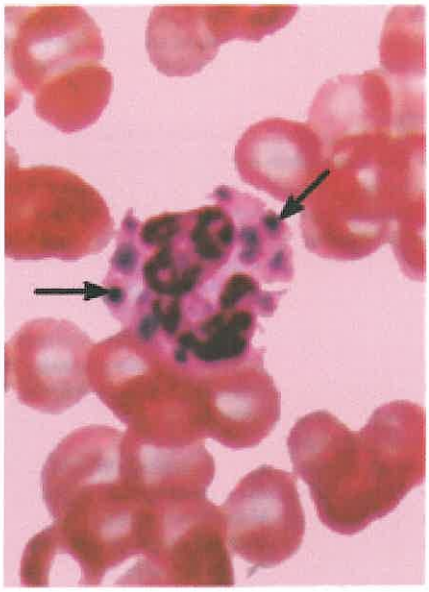
تصویر رنگی ۴-۸۰

تصویر رنگی ۵-۸۰

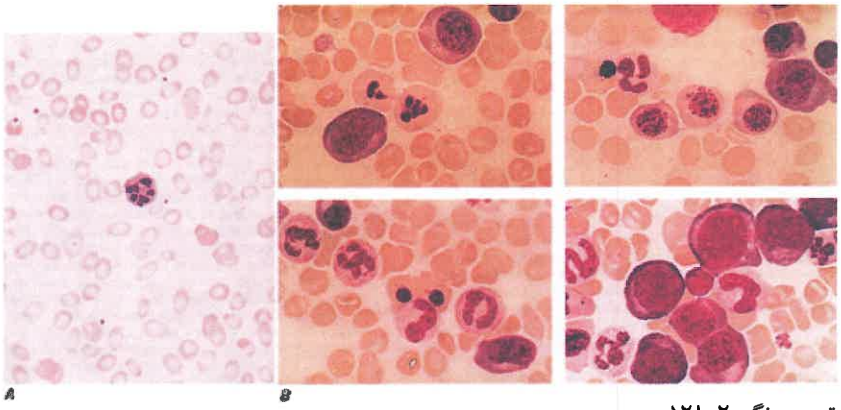
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



تصویر رنگی ۶-۸۰

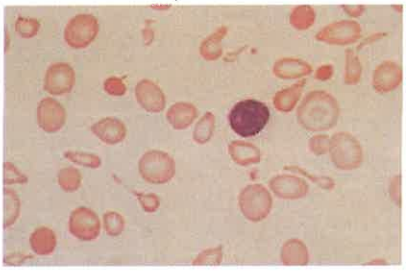


تصویر رنگی ۹-۸۰



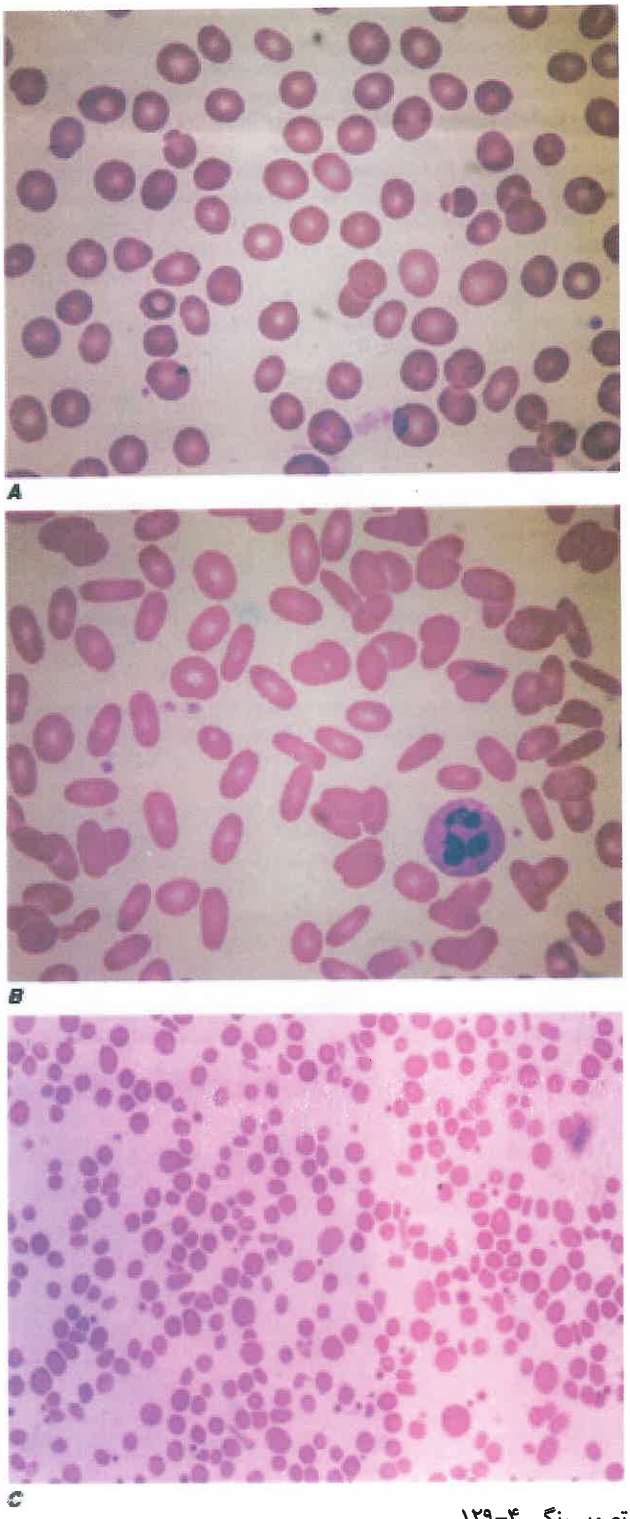
تصویر رنگی ۲-۱۲۸

تصویر رنگی ۴-۱۲۷



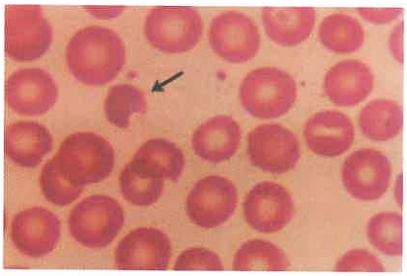
تصویر رنگی ۵-۱۲۷

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی

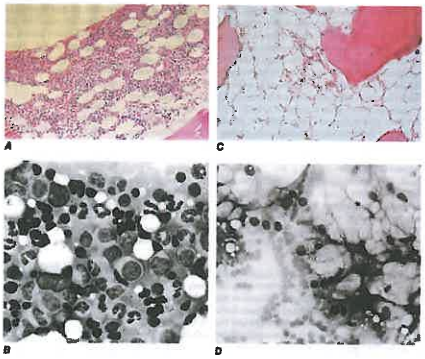


تصویر رنگی ۴-۱۲۹

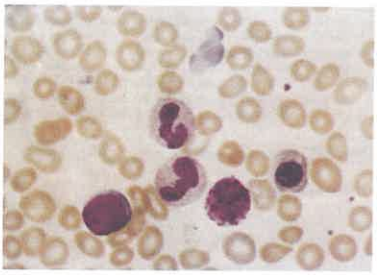
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



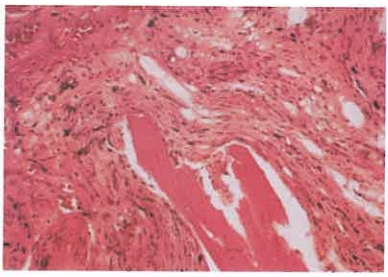
تصویر رنگی ۷-۱۲۹



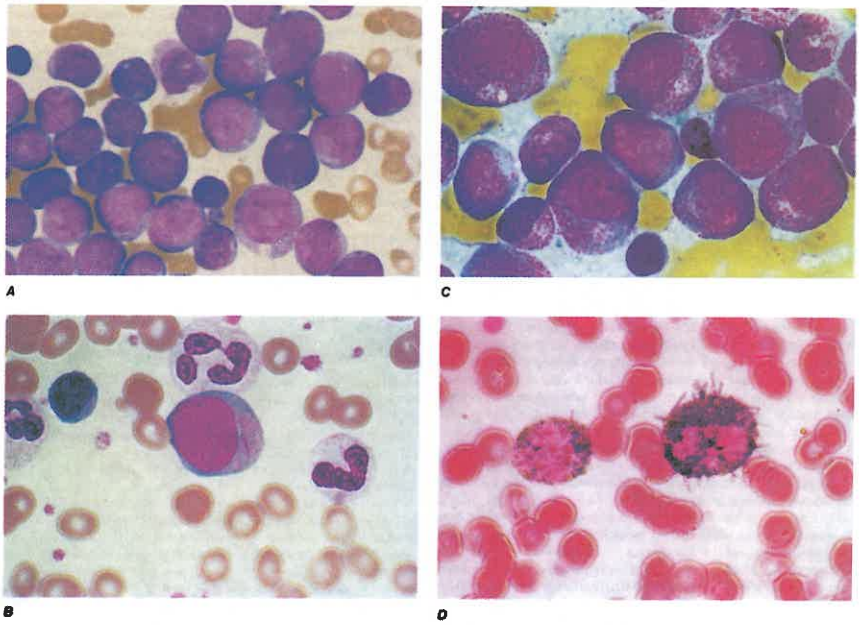
تصویر رنگی ۱-۱۳۰



تصویر رنگی ۱-۱۳۱

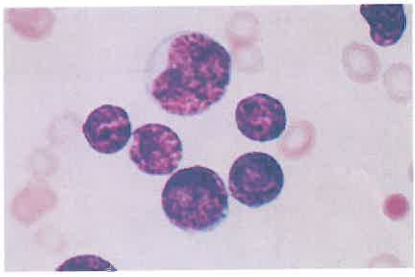


تصویر رنگی ۲-۱۳۱

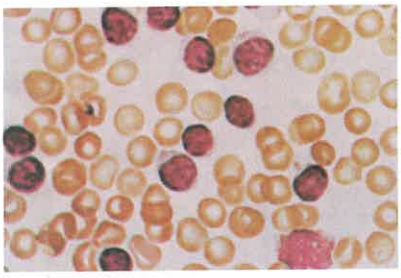


تصویر رنگی ۱-۱۳۲

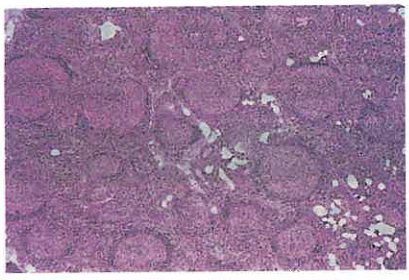
@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی



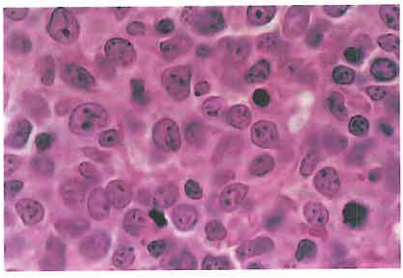
تصویر رنگی ۵-۱۳۴



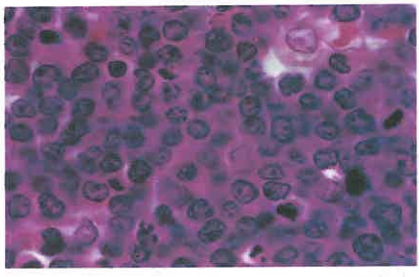
تصویر رنگی ۶-۱۳۴



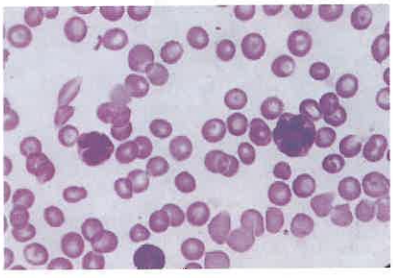
تصویر رنگی ۷-۱۳۴



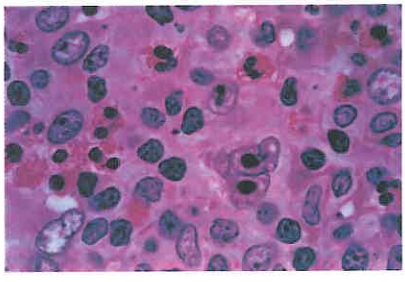
تصویر رنگی ۸-۱۳۴



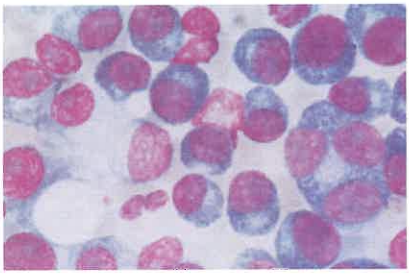
تصویر رنگی ۹-۱۳۴



تصویر رنگی ۱۰-۱۳۴

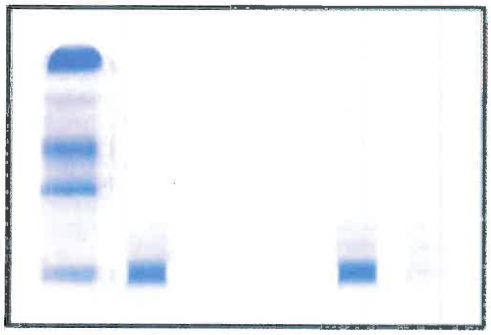


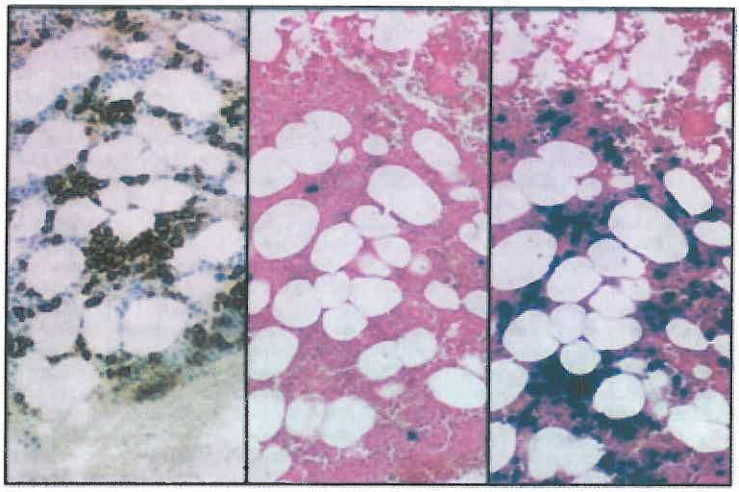
تصویر رنگی ۱۱-۱۳۴



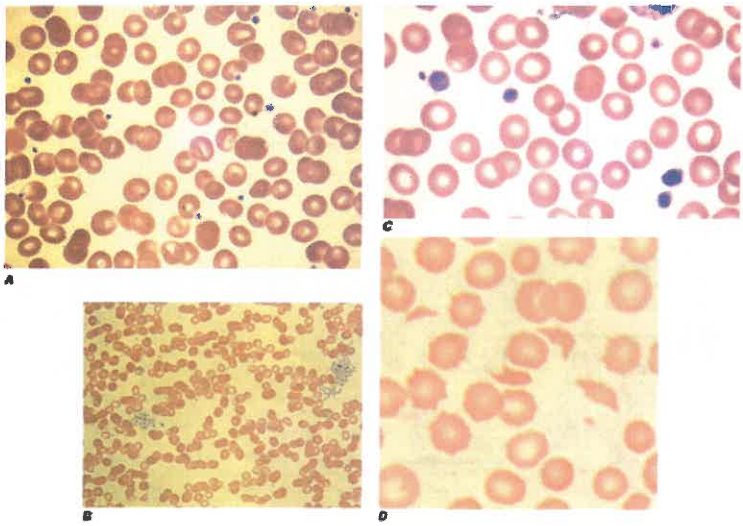
تصویر رنگی ۳-۱۳۶

@Tabadol_Jozveh گروه تبادل جزوات پزشکی





تصویر رنگی ۳-۱۳۷



تصویر رنگی ۱-۱۴۰